

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-537390

(P2002-537390A)

(43) 公表日 平成14年11月5日 (2002.11.5)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 D 265/38		C 0 7 D 265/38	4 C 0 3 6
A 6 1 K 31/05		A 6 1 K 31/05	4 C 0 5 6
31/198		31/198	4 C 0 6 3
31/455		31/455	4 C 0 8 4
31/538		31/538	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 148 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願2000-600997(P2000-600997)	(71) 出願人	ドクター・レディーズ・リサーチ・ファウンデーション
(86) (22) 出願日	平成11年4月16日 (1999.4.16)		インド国、ハイドラバード、500 016、アメールベット 7-1-27
(85) 翻訳文提出日	平成13年8月24日 (2001.8.24)	(72) 発明者	ローライ、ブライ・ブーシャン
(86) 国際出願番号	P C T / I B 9 9 / 0 0 6 8 3		インド国、ハイドラバード、500 016、アメールベット 7-1-27、ドクター・レディーズ・リサーチ・ファウンデーション内
(87) 国際公開番号	W O 0 0 / 5 0 4 1 4	(74) 代理人	弁理士 鈴江 武彦 (外4名)
(87) 国際公開日	平成12年8月31日 (2000.8.31)		
(31) 優先権主張番号	0 9 / 2 5 7 , 1 0 4		
(32) 優先日	平成11年2月24日 (1999.2.24)		
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規三環式化合物及び薬剤におけるこれらの使用；これらの調製方法及びこれらを含む製薬組成物

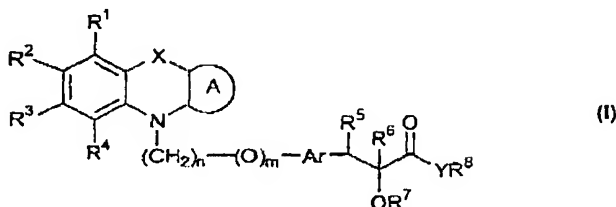
## (57) 【要約】

本発明は、新規低脂血症、抗高血糖症、抗肥満、及び低コレステロール血症化合物、これらの誘導体、これらの類縁体、これらの互換異性体、これらの立体異性体、これらの多形、これらの製薬的に許容しうる塩、これらの製薬的に許容しうる溶媒和物、及びこれらを含む製薬的に許容しうる組成物に関する。より詳しくは本発明は、一般式 (I) の新規  $\beta$ -アアリール- $\alpha$ -オキシ置換アルキルカルボン酸、これらの誘導体、これらの類縁体、これらの互換異性体、これらの立体異性体、これらの多形、これらの製薬的に許容しうる塩、これらの製薬的に許容しうる溶媒和物、及びこれらを含む製薬的に許容しうる組成物に関する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)の化合物、その誘導体、その類縁体、その互換異性体、その立体異性体、その多形、その製薬的に許容しうる塩、その製薬的に許容しうる溶媒和物。

## 【化1】



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はその誘導体、又はスルホン酸又はその誘導体から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし；X及びNを含む環に融合されている環Aは、炭素原子を含む5～6員環式構造を表わし、これは酸素、硫黄、又は窒素原子から選ばれる1つ又はそれ以上のヘテロ原子を任意に含んでおり、これは任意に置換されており；環Aは、飽和しているか、又は1つ又はそれ以上の二重結合を含んでいるか、又は芳香族部分であり；Xは、酸素、硫黄、又は $NR^9$ （ここで、 $R^9$ は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、又はアラルコキシカルボニル基である）から

選ばれるヘテロ原子を表わし；A<sub>r</sub>は、非置換又は置換された二価の単一又は融合芳香族又はヘテロ環基を表わし；R<sup>5</sup>は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、又は非置換又は置換アラルキル基を表わすか、又は隣接する基R<sup>6</sup>と共に1つの結合を形成し；R<sup>6</sup>は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル基、アシル、又は非置換又は置換アラルキルを表わすか、又はR<sup>6</sup>は、R<sup>5</sup>と共に1つの結合を形成し；R<sup>7</sup>は、水素を表わすか、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし；R<sup>8</sup>は、水素を表わすか、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし；Yは、酸素又はNR<sup>10</sup>（ここでR<sup>10</sup>は、水素、アルキル、アリール、ヒドロキシアルキル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基を表わす）を表わし；R<sup>8</sup>及びR<sup>10</sup>は共に、炭素原子を含む5員又は6員環式構造を形成し、これは酸素、硫黄、又は窒素から選ばれる1つ又はそれ以上のヘテロ原子を任意に含んでおり；nは、1～4の整数であり、mは0又は1の整数である。

【請求項2】 R<sup>1</sup>ないしR<sup>4</sup>上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸又はその誘導体、又はスルホン酸又はその誘導体から選ばれる非置換の又は置換された基から選ばれる、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 環式構造Aが、フェニル又はピリジル環を表わす、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】 Arが、非置換又は置換された二価フェニレン、ナフチレン、ピリジル、キノリニル、ベンゾフリル、ベンゾピラニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インドリニル、アザインドリル、アザインドリニル、インデニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾピラニル、又はピラゾリル基を表わす、請求項1ないし3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】 Arによって表わされる基上の置換基は、線状又は枝分かれの、任意にハロゲン化された(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、任意にハロゲン化された(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルコキシ、ハロゲン、アシル、アミノ、アシルアミノ、チオ、カルボン酸、又はスルホン酸、又はこれらの誘導体から選ばれる、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】 m=0であるとき、Arは、二価ベンゾフラニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インドリニル、ジヒドロベンゾフリル、又はジヒドロベンゾピラニル基を表わす、請求項1ないし5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】 m=1であるとき、Arは、二価フェニレン、ナフチレン、ピリジル、キノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インドリニル、アザインドリル、アザインドリニル、インデニル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾピラニル、ジヒドロベンゾピラニル、又はピラゾリル基である、請求項1ないし6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】 製薬的に許容しうる塩が、Li、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】 下記のものから選ばれる、請求項1に記載の化合物：

エチル(E/Z)－3－[4－[2－(フェノチアジン－10－イル)エトキシ]フェニル]－2－エトキシプロペノエート；

エチル(E)－3－[4－[2－(フェノチアジン－10－イル)エトキシ]フェニル]－2－エトキシプロペノエート；

エチル(Z)－3－[4－[2－(フェノチアジン－10－イル)エトキシ]フェニル]－2－エトキシプロペノエート；

エチル (E/Z) - 3 - [2 - (フェノチアジン - 10 - イル) メチルベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - エトキシプロペノエート ;

エチル (E) - 3 - [2 - (フェノチアジン - 10 - イル) メチルベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - エトキシプロペノエート ;

エチル (Z) - 3 - [2 - (フェノチアジン - 10 - イル) メチルベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - エトキシプロペノエート ;

エチル (E/Z) - 3 - [4 - [2 - (フェノキサジン - 10 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロペノエート ;

エチル (E) - 3 - [4 - [2 - (フェノキサジン - 10 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロペノエート ;

エチル (Z) - 3 - [4 - [2 - (フェノキサジン - 10 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロペノエート ;

(±) メチル 3 - [4 - [2 - (フェノチアジン - 10 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロパノエート ;

(+) メチル 3 - [4 - [2 - (フェノチアジン - 10 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロパノエート ;

(-) メチル 3 - [4 - [2 - (フェノチアジン - 10 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロパノエート ;

(±) メチル 3 - [2 - (フェノチアジン - 10 - イル) メチルベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - エトキシプロパノエート ;

(+) メチル 3 - [2 - (フェノチアジン - 10 - イル) メチルベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - エトキシプロパノエート ;

(-) メチル 3 - [2 - (フェノチアジン - 10 - イル) メチルベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - エトキシプロパノエート ;

(±) メチル 3 - [4 - [2 - (フェノキサジン - 10 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロパノエート ;

(+) メチル 3 - [4 - [2 - (フェノキサジン - 10 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロパノエート ;

(-) メチル 3 - [4 - [2 - (フェノキサジン - 10 - イル) エトキシ]

フェニル] -2-エトキシプロパノエート；

(±) エチル 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ]  
フェニル] -2-エトキシプロパノエート；

(+) エチル 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ]  
フェニル] -2-エトキシプロパノエート；

(-) エチル 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ]  
フェニル] -2-エトキシプロパノエート；

(±) エチル 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ]  
フェニル] -2-ヒドロキシプロパノエート；

(+) エチル 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ]  
フェニル] -2-ヒドロキシプロパノエート；

(-) エチル 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ]  
フェニル] -2-ヒドロキシプロパノエート；

(±) エチル 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ]  
フェニル] -2-ブトキシプロパノエート；

(+) エチル 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ]  
フェニル] -2-ブトキシプロパノエート；

(-) エチル 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ]  
フェニル] -2-ブトキシプロパノエート；

(±) エチル 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ]  
フェニル] -2-ヘキシルオキシプロパノエート；

(+) エチル 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ]  
フェニル] -2-ヘキシルオキシプロパノエート；

(-) エチル 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ]  
フェニル] -2-ヘキシルオキシプロパノエート；

(±) エチル 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ]  
フェニル] -2-フェノキシプロパノエート；

(+) エチル 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ]  
フェニル] -2-フェノキシプロパノエート；

(-) エチル 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ]  
フェニル] -2-フェノキシプロパノエート；

(±) メチル 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ]  
フェニル] -2-フェノキシプロパノエート；

(+) メチル 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ]  
フェニル] -2-フェノキシプロパノエート；

(-) メチル 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ]  
フェニル] -2-フェノキシプロパノエート；

(±) 3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-エトキシプロパン酸及びその塩；

(+) 3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-エトキシプロパン酸及びその塩；

(-) 3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-エトキシプロパン酸及びその塩；

(±) 3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-エトキシ-2-メチルプロパン酸及びその塩；

(+) 3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-エトキシ-2-メチルプロパン酸及びその塩；

(-) 3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-エトキシ-2-メチルプロパン酸及びその塩；

(±) 3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-フェノキシプロパン酸及びその塩；

(+) 3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-フェノキシプロパン酸及びその塩；

(-) 3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-フェノキシプロパン酸及びその塩；

(±) 3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-フェノキシ-2-メチルプロパン酸及びその塩；

(+) 3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル]

]-2-フェノキシ-2-メチルプロパン酸及びその塩；

(-) 3-[4-[2-(フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル

]-2-フェノキシ-2-メチルプロパン酸及びその塩；

(±) 3-[2-(フェノチアジン-10-イル) メチルベンゾフラン-5-イル]-2-エトキシプロパン酸及びその塩；

(+) 3-[2-(フェノチアジン-10-イル) メチルベンゾフラン-5-イル]-2-エトキシプロパン酸及びその塩；

(-) 3-[2-(フェノチアジン-10-イル) メチルベンゾフラン-5-イル]-2-エトキシプロパン酸及びその塩；

(±) 3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]-2-エトキシプロパン酸及びその塩；

(+) 3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]-2-エトキシプロパン酸及びその塩；

(-) 3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]-2-エトキシプロパン酸及びその塩；

(±) 3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]-2-メチルプロパン酸及びその塩；

(+) 3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]-2-メチルプロパン酸及びその塩；

(-) 3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]-2-メチルプロパン酸及びその塩；

(±) 3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]-2-フェノキシプロパン酸及びその塩；

(+) 3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]-2-フェノキシプロパン酸及びその塩；

(-) 3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]-2-フェノキシプロパン酸及びその塩；

(±) 3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]-2-フェノキシ-2-メチルプロパン酸及びその塩；



(+) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-フェノキシ-2-メチルプロパン酸及びその塩;

(-) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-フェノキシ-2-メチルプロパン酸及びその塩;

(±) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-ブトキシプロパン酸及びその塩;

(+) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-ブトキシプロパン酸及びその塩;

(-) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-ブトキシプロパン酸及びその塩;

(±) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-ヘキシルオキシプロパン酸及びその塩;

(+) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-ヘキシルオキシプロパン酸及びその塩;

(-) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-ヘキシルオキシプロパン酸及びその塩;

(±) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-ヒドロキシプロパン酸及びその塩;

(+) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-ヒドロキシプロパン酸及びその塩;

(-) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-ヒドロキシプロパン酸及びその塩;

[ (2R) -N (1S) ] -3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル)  
エトキシ] フェニル] -2-エトキシ-N- (2-ヒドロキシ-1-フェニル  
エチル) プロパンアミド;

[ (2S) -N (1S) ] -3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル)  
エトキシ] フェニル] -2-エトキシ-N- (2-ヒドロキシ-1-フェニル  
エチル) プロパンアミド;

[ (2S) -N (1S) ] -3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル

〕エトキシ〕フェニル〕－2－エトキシ－N－（2－ヒドロキシ－1－フェニルエチル）プロパンアミド；及び

〔（2R）－N（1S）〕－3－〔4－〔2－（フェノチアジン－10－イル）エトキシ〕フェニル〕－2－エトキシ－N－（2－ヒドロキシ－1－フェニルエチル）プロパンアミド。

【請求項10】 下記のものから選ばれる、請求項1及び9に記載の化合物：

（±）3－〔4－〔2－（フェノチアジン－10－イル）エトキシ〕フェニル〕－2－エトキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

（+）3－〔4－〔2－（フェノチアジン－10－イル）エトキシ〕フェニル〕－2－エトキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

（－）3－〔4－〔2－（フェノチアジン－10－イル）エトキシ〕フェニル〕－2－エトキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

（±）3－〔4－〔2－（フェノチアジン－10－イル）エトキシ〕フェニル〕－2－エトキシ－2－メチルプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

（+）3－〔4－〔2－（フェノチアジン－10－イル）エトキシ〕フェニル〕－2－エトキシ－2－メチルプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

（－）3－〔4－〔2－（フェノチアジン－10－イル）エトキシ〕フェニル〕－2－エトキシ－2－メチルプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アン

モニウム塩、又はアルミニウム塩；

(±) 3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-フェノキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(+) 3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-フェノキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(-) 3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-フェノキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(±) 3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-フェノキシ-2-メチルプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(+) 3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-フェノキシ-2-メチルプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(-) 3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-フェノキシ-2-メチルプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(±) 3- [2- (フェノチアジン-10-イル) メチルベンゾフラン-5-イル] -2-エトキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(+) 3- [2- (フェノチアジン-10-イル) メチルベンゾフラン-5-イル] -2-エトキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(-) 3- [2- (フェノチアジン-10-イル) メチルベンゾフラン-5-イル] -2-エトキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(±) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-エトキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(+) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-エトキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(-) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-エトキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(±) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-エトキシ-2-メチルプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(+) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-エトキシ-2-メチルプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(-) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル

〕ー2ーエトキシー2ーメチルプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(±) 3ー〔4ー〔2ー(フェノキサジンー10ーイル)エトキシ〕フェニル〕ー2ーフェノキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(+) 3ー〔4ー〔2ー(フェノキサジンー10ーイル)エトキシ〕フェニル〕ー2ーフェノキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(-) 3ー〔4ー〔2ー(フェノキサジンー10ーイル)エトキシ〕フェニル〕ー2ーフェノキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(±) 3ー〔4ー〔2ー(フェノキサジンー10ーイル)エトキシ〕フェニル〕ー2ーフェノキシー2ーメチルプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(+) 3ー〔4ー〔2ー(フェノキサジンー10ーイル)エトキシ〕フェニル〕ー2ーフェノキシー2ーメチルプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(-) 3ー〔4ー〔2ー(フェノキサジンー10ーイル)エトキシ〕フェニル〕ー2ーフェノキシー2ーメチルプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(±) 3ー〔4ー〔2ー(フェノキサジンー10ーイル)エトキシ〕フェニル〕ー2ーブトキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グ

アニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(+) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-ブトキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(-) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-ブトキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(±) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-ヘキシルオキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(+) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-ヘキシルオキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(-) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-ヘキシルオキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

(±) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-ヒドロキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩；

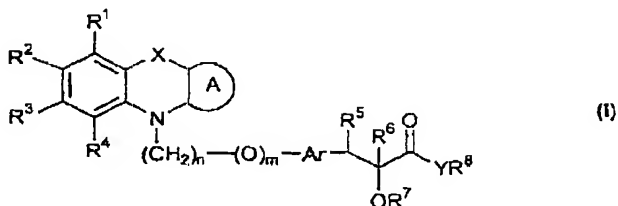
(+) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-ヒドロキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩

、又はアルミニウム塩；

(一) 3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-ヒドロキシプロパン酸のLi、Na、K、Mg、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン、アンモニウム、置換アンモニウム塩、又はアルミニウム塩。

【請求項11】 請求項1ないし10のいずれか1項に記載の式(I)の化合物と、製薬的に許容しうるキャリアー、希釈剤、賦形剤、又は溶媒和物を含む製薬組成物。

【化2】



【請求項12】 請求項1ないし10のいずれか1項に記載の式(I)の化合物、及びHMG CoAレダクターゼ阻害剤、フィブレート、ニコチン酸、コレステラミン、コレステリポール、プロブコール、又はこれらの組合わせ、及び製薬的に許容しうるキャリアー、希釈剤、賦形剤、又は溶媒和物を含む製薬組成物。

【請求項13】 タブレット、カプセル、粉末、シロップ、溶液、又は懸濁液の形態にある、請求項11又は12に記載の製薬組成物。

【請求項14】 II型糖尿病、グルコース不耐性、レプチン抵抗、異常脂血症、X症候群に関連した障害、例えば高血圧、肥満、インシュリン抵抗、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、冠状動脈疾患、及びその他の心臓血管障害、糸状体腎炎、糸状体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、網膜症、ネフロパシーを含むいくつかの腎臓病、内皮細胞活性化に関連した障害、乾癬、多房性卵巣症候群(PCOS)の治療及び／又は予防のため、アルドースレダクターゼ阻害剤として用いるため、痴呆症における認識機能の改善のため、炎症剤とし

て、及び糖尿病合併症、骨粗しょう症、炎症性腸疾患、筋緊張性ジストロフィー、膵炎、動脈硬化症、黄色腫、又はガンの治療のための、請求項11又は12に記載の製薬組成物。

【請求項15】 高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗しょう症、肥満、グルコース不耐性、レプチン抵抗、インシュリン抵抗、又はインシュリン抵抗がこれの基礎となる病態生理学的メカニズムである病気の予防又は治療方法であって、請求項1ないし10のいずれか1項に記載の式(I)の化合物又は請求項11に記載の製薬組成物を、これを必要としている患者に投与することを含む方法。

【請求項16】 前記病気が、I I型糖尿病、異常グルコース耐性、異常脂血症、X症候群に関連した障害、例えば高血圧、肥満、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、冠状動脈疾患、及びその他の心臓血管障害、糸状体腎炎、糸状体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、網膜症、ネフロパシーを含むいくつかの腎臓病、内皮細胞活性化に関連した障害、乾癬、多房性卵巢症候群(PCOS)、痴呆症、糖尿病合併症、骨粗しょう症、炎症性腸疾患、筋緊張性ジストロフィー、膵炎、動脈硬化症、黄色腫、又はガンである、請求項15に記載の方法。

【請求項17】 X症候群に関連した障害の治療及び／又は予防のための、請求項15に記載の方法であって、請求項1ないし10のいずれか1項に記載の式(I)のPPAR $\alpha$ 及び／又はPPAR $\gamma$ のアゴニスト又は請求項11に記載の製薬組成物を、これを必要としている患者に投与することを含む方法。

【請求項18】 血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDL、及び遊離脂肪酸の減少方法であって、請求項1ないし10のいずれか1項に記載の式(I)の化合物又は請求項11に記載の製薬組成物を、これを必要としている患者に投与することを含む方法。

【請求項19】 高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗しょう症、肥満、グルコース不耐性、レプチン抵抗、インシュリン抵抗、又はインシュリン抵抗がこれの基礎となる病態生理学的メカニズムである病気の予防又は治療方法であって、請求項12に記載の製薬組成物を、これを必要としている患者に



投与することを含む方法。

【請求項20】 高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗しょう症、肥満、グルコース不耐性、レプチン抵抗、インシュリン抵抗、又はインシュリン抵抗がこれの基礎となる病態生理学的メカニズムである病気の予防又は治療方法であって、有効量の請求項1ないし10のいずれか1項に記載の式(I)の化合物又は請求項11に記載の製薬組成物、及びHMG CoAレダクターゼ阻害剤、フィブレート、ニコチン酸、コレスティラミン、コレスティポール、又はプロブコール、又はこれらの組合わせを、相乗的に作用するような期間内に、これを必要としている患者に投与することを含む方法。

【請求項21】 前記病気が、I I型糖尿病、異常グルコース耐性、異常脂血症、X症候群に関連した障害、例えば高血圧、肥満、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、冠状動脈疾患、及びその他の心臓血管障害、糸状体腎炎、糸状体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、網膜症、ネフロパシーを含むいくつかの腎臓病、内皮細胞活性化に関連した障害、乾癬、多房性卵巢症候群(PCOS)、痴呆症、糖尿病合併症、骨粗しょう症、炎症性腸疾患、筋緊張性ジストロフィー、肝炎、動脈硬化症、黄色腫、又はガンである、請求項19又は20に記載の方法。

【請求項22】 X症候群に関連した障害の治療及び／又は予防のための、請求項19に記載の方法であって、請求項12に記載の製薬組成物として、式(I)のPPAR $\alpha$ 及び／又はPPAR $\gamma$ のアゴニストを、これを必要としている患者に投与することを含む方法。

【請求項23】 X症候群に関連した障害の治療及び／又は予防のための、請求項20に記載の方法であって、請求項1ないし10のいずれか1項に記載の式(I)のPPAR $\alpha$ 及び／又はPPAR $\gamma$ のアゴニスト及び請求項11に記載の製薬組成物を、HMG CoAレダクターゼ阻害剤、フィブレート、ニコチン酸、コレスティラミン、コレスティポール、又はプロブコール、又はこれらの組合わせを、相乗的に作用するような期間内に、これを必要としている患者に投与することを含む方法。

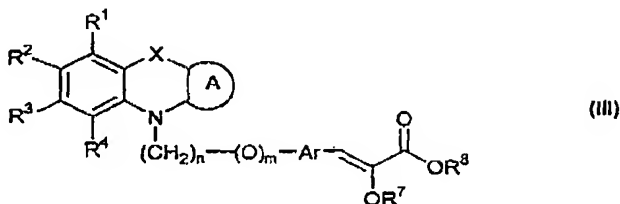
【請求項24】 血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロ

ール、LDL、VLDL、及び遊離脂肪酸の減少方法であって、請求項12に記載の製薬組成物を、これを必要としている患者に投与することを含む方法。

【請求項25】 血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDL、及び遊離脂肪酸の減少方法であって、請求項1から10のいずれかに記載の式(I)の化合物又は請求項11に記載の製薬組成物を、HMG CoAレダクターゼ阻害剤、フィブレート、ニコチン酸、コレステリラミン、コレステリポール、又はプロブコール、又はこれらの組合わせと組み合わせて／付随して、共に相乗的に作用するような期間内に、これを必要としている患者に投与することを含む方法。

【請求項26】 式(III)：

【化3】

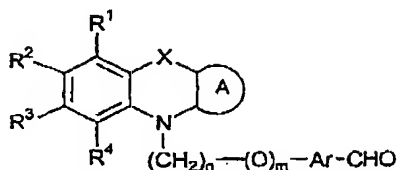


の化合物、その誘導体、その類縁体、その互換異性体、その立体異性体、その多形、その製薬的に許容しうる塩、その製薬的に許容しうる溶媒和物（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボ

ン酸又はその誘導体、又はスルホン酸又はその誘導体から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし；X及びNを含む環に融合されている環Aは、炭素原子を含む5～6員環式構造を表わし、これは酸素、硫黄、又は窒素原子から選ばれる1つ又はそれ以上のヘテロ原子を任意に含んでおり、これは任意に置換されており；環Aは、飽和しているか、又は1つ又はそれ以上の二重結合を含んでいるか、又は芳香族部分であり；Xは、酸素、硫黄、又は $\text{NR}^9$ （ここで、 $\text{R}^9$ は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、又はアラルコキシカルボニル基である）から選ばれるヘテロ原子を表わし；Arは、非置換又は置換された二価の単一又は融合芳香族又はヘテロ環基を表わし； $\text{R}^7$ は、水素を表わすか、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし； $\text{R}^8$ は、水素を表わすか、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし；nは、1～4の整数であり、mは0又は1の整数である）の調製方法であって、

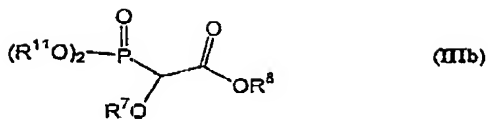
a) 一般式（IIIa）：

【化4】



（ここですべての記号は、前記のものと同一である）の化合物と、式（IIIb）：

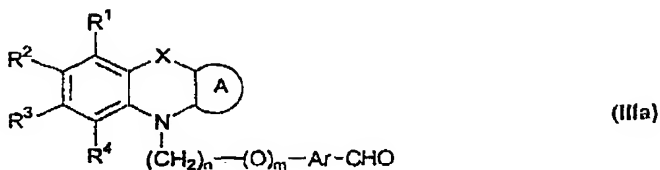
【化5】



(ここで $\text{R}^7$ 及び $\text{R}^8$ は、水素原子を除いて前記のものと同一であり、 $\text{R}^{11}$ は、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル基であってもよい)の化合物とを反応させて、前記式(IIIb)の化合物を生じるか；又は

b) 一般式(IIIa)：

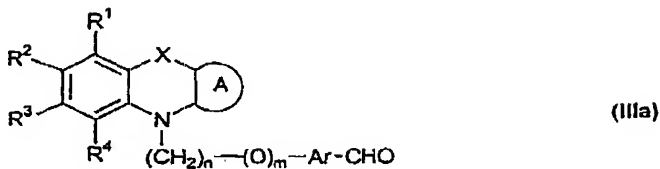
【化6】



(ここですべての記号は、前記のものと同一である)の化合物と、ウイッティヒ試薬とを反応させるか；又は

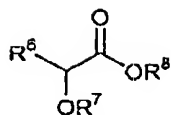
c) 一般式(IIIa)：

【化7】



(ここですべての記号は、前記のものと同一である)の化合物と、式(IIIc)：

【化8】

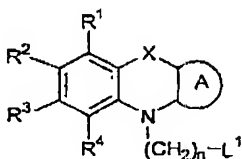


(IIIc)

(ここで $R^6$ は水素原子を表わし、 $R^7$ 、 $R^8$ は前記のものと同じである)の化合物とを反応させて、式(III)の化合物を生じるか；又は

d) 式(IIIe)：

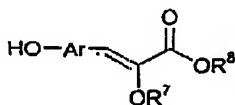
【化9】



(IIIe)

(ここで $L^1$ は脱離基を表わし、その他のすべての記号は前記のものと同じである)の化合物と、式(IIId)：

【化10】

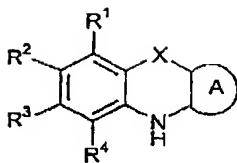


(IIId)

(ここで $R^7$ 、 $R^8$ 、及びArは、前記のものと同じである)の化合物とを反応させて、式(III) (ここですべての記号は前記のものと同じである)の化合物を生成させるか；又は

e) 一般式(IIIg)：

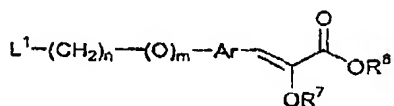
【化11】



(IIIg)

(ここですべての記号は前記のものと同じである) の化合物と、一般式 (I I I f) :

【化 1 2】

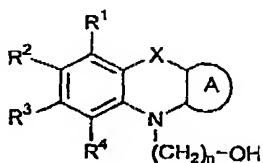


(III f)

(ここですべての記号は前記のものと同じであり、 $L^1$  は脱離基を表わす) の化合物とを反応させて、前記式 (I I I) の化合物を生成させるか；又は

f) 一般式 (I I I h) :

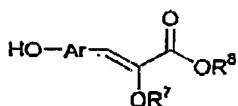
【化 1 3】



(III h)

(ここですべての記号は前記のものと同じである) の化合物と、一般式 (I I I d) :

【化 1 4】



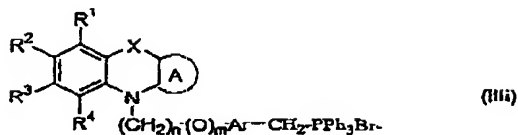
(III d)

(ここですべての記号は前記のものと同じである) の化合物とを反応させて、前

記式 (I I I) の化合物を生成させるか；又は

g) 式 (I I I i) :

【化15】



(ここですべての記号は前記のものと同じである) の化合物と、一般式 (I I I j) :

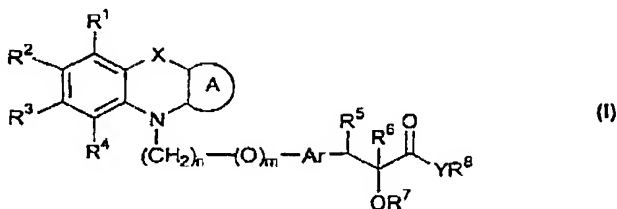
【化16】



(ここで  $R^7 = R^8$  であり、水素を除いて前記のものと同じである) の化合物とを反応させて、式 (I I I) の化合物を生成させ、所望であれば、前記方法のいずれかにおいて得られた式 (I I I) の化合物を、製薬的に許容しうる塩又は製薬的に許容しうる溶媒和物に転換すること、を含む方法。

【請求項27】 式 (I) :

【化17】



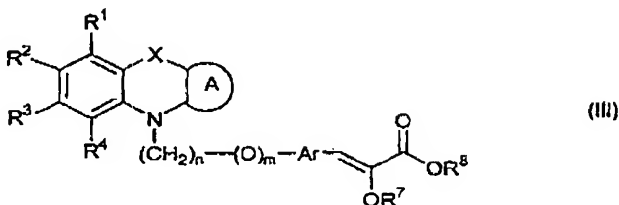
の化合物、その誘導体、その類縁体、その互換異性体、その立体異性体、その多形、その製薬的に許容しうる塩、その製薬的に許容しうる溶媒和物 (式中、 $R^1$

、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はその誘導体、又はスルホン酸又はその誘導体から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし；X及びNを含む環に融合されている環Aは、炭素原子を含む5～6員環式構造を表わし、これは酸素、硫黄、又は窒素原子から選ばれる1つ又はそれ以上のヘテロ原子を任意に含んでおり、これは任意に置換されており；環Aは、飽和しているか、又は1つ又はそれ以上の二重結合を含んでいるか、又は芳香族部分であり；Xは、酸素、硫黄、又は $NR^9$ （ここで、 $R^9$ は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、又はアラルコキシカルボニル基である）から選ばれるヘテロ原子を表わし；Arは、非置換又は置換された二価の単一又は融合芳香族又はヘテロ環基を表わし； $R^5$ は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、又は非置換又は置換アラルキル基を表わすか、又は隣接する基 $R^6$ と共に1つの結合を形成し； $R^6$ は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル基、アシル、又は非置換又は置換アラルキルを表わすか、又は $R^6$ は、 $R^5$ と共に1つの結合を形成し； $R^7$ は、水素を表わすか、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし； $R^8$ は、水素を表わすか、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテ



ロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし；Yは酸素を表わし；nは、1～4の整数であり、mは0又は1の整数である）の調製方法であって、

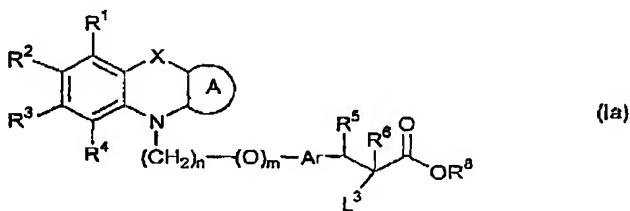
a) 式(I) (ここで $R^5$ 及び $R^6$ は1つの結合を表わし、Yは酸素原子を表わし、その他のすべての記号は前記のものと同じである)の化合物を代表する、式(III)：



の化合物を還元して、一般式(I) (ここで $R^5$ 及び $R^6$ は各々水素原子を表わし、その他のすべての記号は前記のものと同じである)の化合物を生じるか；又は

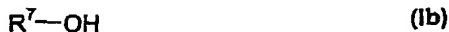
b) 式(Ia)：

【化19】



(ここですべての記号は前記のものと同じであり、 $R^8$ は、水素を除いて前記のものと同じであり、 $L^3$ は脱離基を表わす)の化合物と、一般式(Ib)：

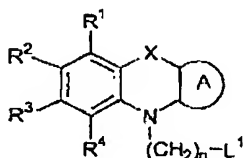
【化20】



(ここで $R^7$  は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わす) のアルコールとを反応させて、式 (I) (ここですべての記号は前記のものと同じである) の化合物を生成させるか；又は

c) 式 (I I I e) :

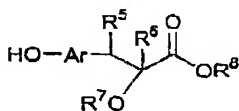
【化21】



(IIIe)

(ここで $L^1$  は脱離基を表わし、その他のすべての記号は前記のものと同じである) の化合物と、式 (I c) :

【化22】

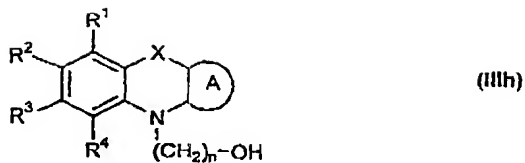


(Ic)

(ここですべての記号は前記のものと同じである) の化合物とを反応させて、式 (I) (ここですべての記号は前記のものと同じである) の化合物を生成させるか；又は

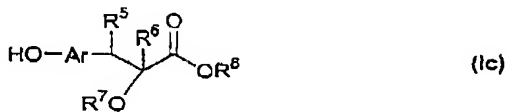
d) 一般式 (I I I h) :

【化23】



(ここですべての記号は前記のものと同じである) の化合物と、式 (I c) :

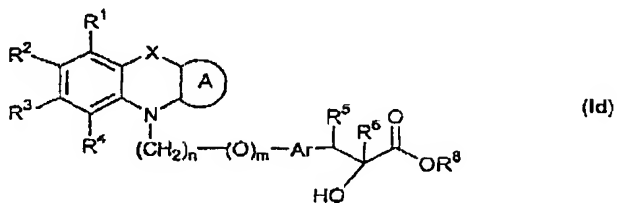
【化24】



(ここですべての記号は前記のものと同じである) の化合物とを反応させて、前記式 (I) の化合物を生成させるか；又は

e) 式 (I) (ここで  $R^7$  は水素原子を表わし、その他のすべての記号は前記のものと同じである) の化合物を代表する、式 (I d) :

【化25】



の化合物と、式 (I e) :

【化26】

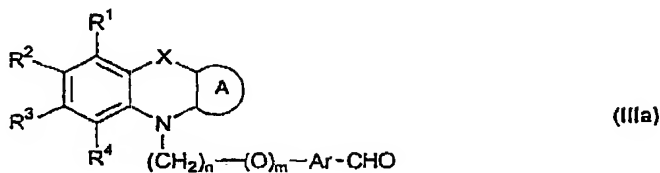


(ここで  $R^7$  は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミ

ノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし、Ha1はハロゲン原子を表わす)の化合物とを反応させて、式(I)(ここですべての記号は前記のものと同じである)の化合物を生成させるか；又は

f) 式(IIIa)：

【化27】



(ここですべての記号は前記のものと同じである)の化合物と、式(IIIc)：

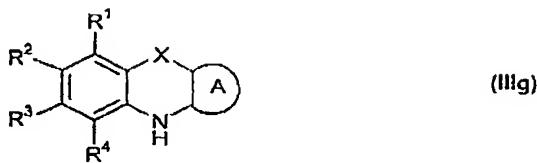
【化28】



(ここでR<sup>6</sup>は水素であり、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は前記のものと同じである)の化合物とを反応させて、式(I)(ここですべての記号は前記のものと同じである)の化合物を生成させるか；又は

g) 一般式(IIIg)：

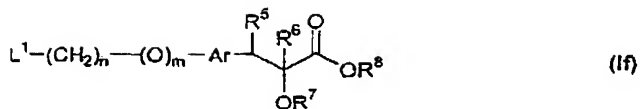
【化29】



(ここですべての記号は前記のものと同じである)の化合物と、一般式(I f)

:

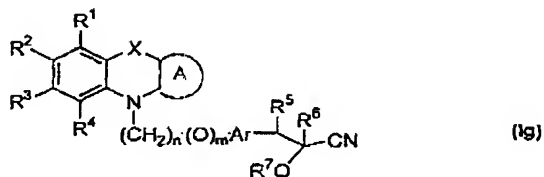
【化30】



(ここで $L^1$ は脱離基であり、その他のすべての記号は前記のものと同じである)の化合物とを反応させて、式(1)(ここですべての記号は前記のものと同じである)の化合物を生成させるか;又は

h) 式(1g):

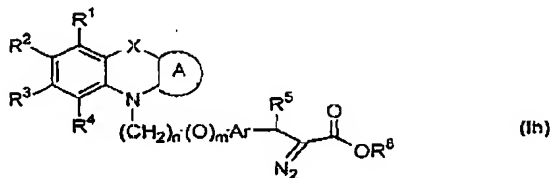
【化31】



(ここですべての記号は前記のものと同じである)の化合物を、式(1)(ここですべての記号は前記のものと同じである)の化合物に転換するか;又は

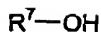
i) 式(1h):

【化32】



(ここで $R^8$ は、水素を除いて前記のものと同じであり、その他のすべての記号は前記のものと同じである)の化合物と、式(1b):

【化33】

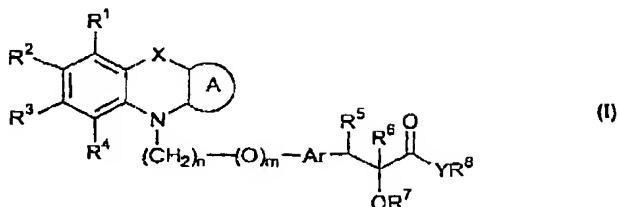


(Ib)

(ここで $R^7$  は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わす)の化合物とを反応させて、式(I) (ここですべての記号は前記のものと同じである)の化合物を生成し、所望であれば、前記の方法のいずれかにおいて得られた式(I)の化合物を、製薬的に許容しうる塩又は製薬的に許容しうる溶媒和物に転換することを含む方法。

【請求項28】 式(I)：

【化34】



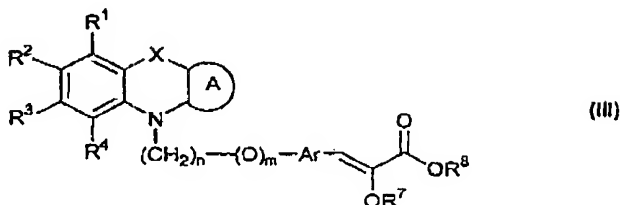
の化合物、その誘導体、その類縁体、その互換異性体、その立体異性体、その多形、その製薬的に許容しうる塩、その製薬的に許容しうる溶媒和物(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$  は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、ア

ラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はその誘導体、又はスルホン酸又はその誘導体から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし；X及びNを含む環に融合されている環Aは、炭素原子を含む5～6員環式構造を表わし、これは酸素、硫黄、又は窒素原子から選ばれる1つ又はそれ以上のヘテロ原子を任意に含んでおり、これは任意に置換されており；環Aは、飽和しているか、又は1つ又はそれ以上の二重結合を含んでいるか、又は芳香族部分であり；Xは、酸素、硫黄、又は $\text{NR}^9$ （ここで、 $\text{R}^9$ は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、又はアラルコキシカルボニル基である）から選ばれるヘテロ原子を表わし；Arは、非置換又は置換された二価の単一又は融合芳香族又はヘテロ環基を表わし； $\text{R}^5$ は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、又は非置換又は置換アラルキル基を表わすか、又は隣接する基 $\text{R}^6$ と共に1つの結合を形成し； $\text{R}^6$ は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル基、アシル、又は非置換又は置換アラルキルを表わすか、又は $\text{R}^6$ は、 $\text{R}^5$ と共に1つの結合を形成し； $\text{R}^7$ は、水素を表わすか、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし； $\text{R}^8$ は、水素を表わすか、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし；Yは、 $\text{NR}^{10}$ （ここで $\text{R}^{10}$ は、水素、アルキル、アリール、ヒドロキシアルキル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基を表わす）を表わし； $\text{R}^8$ 及び $\text{R}^{10}$ は共に、炭素原子を含む5員又は6員環式構造を形成し、これは任意に酸素、硫黄、又は窒素から選ばれる1つ又はそれ以上のヘテロ原子を含んでおり；nは、1～4の整数であり、mは0又は1の整数である）の調製方法であって、式(I)（ここですべての記号は前記のものと同一であり、Yは酸素を表わす）の化合物と、式 $\text{NHR}^8\text{R}^{10}$ （ここで

$R^8$  及び  $R^{10}$  は、前記のものと同じである) の適切なアミンとを反応させ、必要であれば、上で得られた式 (I) の化合物を、製薬的に許容しうる塩又は製薬的に許容しうる溶媒和物に転換することを含む方法。

【請求項 29】 式 (I I I) :

【化 35】



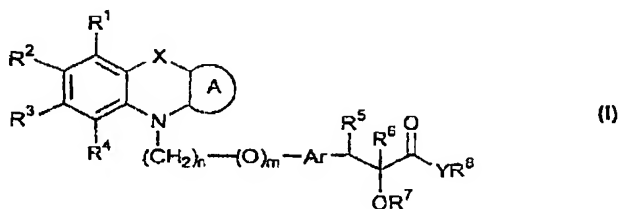
の化合物、その誘導体、その類縁体、その互換異性体、その立体異性体、その多形、その製薬的に許容しうる塩、その製薬的に許容しうる溶媒和物 (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び  $R^4$  は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はその誘導体、又はスルホン酸又はその誘導体から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし；X及びNを含む環に融合されている環Aは、炭素原子を含む5～6員環式構造を表わし、これは酸素、硫黄、又は窒素原子から選ばれる1つ又はそれ以上のヘテロ原子を任意に含んでおり、これは任意に置換されており；環Aは、飽和しているか、又は1つ又はそれ以上の二重結合を含んでいるか、又は芳香族部分であり；Xは、酸素、硫黄、又は  $NR^9$  (ここで、 $R^9$  は、水



素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、又はアラルコキシカルボニル基である）から選ばれるヘテロ原子を表わし；Arは、非置換又は置換された二価の単一又は融合芳香族又はヘテロ環基を表わし； $R^5$ は、 $R^6$ と共に1つの結合を形成し； $R^7$ は水素を表わすか、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし； $R^8$ は、水素を表わすか、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし；nは、1～4の整数であり、mは0又は1の整数である）であって、請求項26に記載の方法によって調製されたもの。

【請求項30】 式(I)：

【化36】

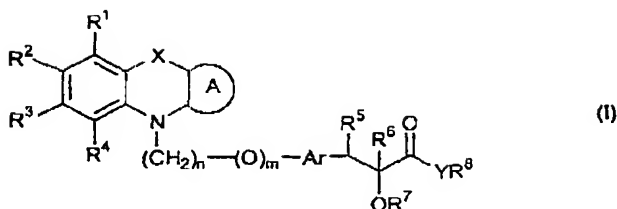


の化合物、その誘導体、その類縁体、その互換異性体、その立体異性体、その多形、その製薬的に許容しうる塩、その製薬的に許容しうる溶媒和物（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は、同一又は異なつて、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル

、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はその誘導体、又はスルホン酸又はその誘導体から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし；X及びNを含む環に融合されている環Aは、炭素原子を含む5～6員環式構造を表わし、これは酸素、硫黄、又は窒素原子から選ばれる1つ又はそれ以上のヘテロ原子を任意に含んでおり、これは任意に置換されており；環Aは、飽和しているか、又は1つ又はそれ以上の二重結合を含んでいるか、又は芳香族部分であり；Xは、酸素、硫黄、又は $\text{NR}^9$ （ここで、 $\text{R}^9$ は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、又はアラルコキシカルボニル基である）から選ばれるヘテロ原子を表わし；Arは、非置換又は置換された二価の単一又は融合芳香族又はヘテロ環基を表わし； $\text{R}^5$ は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、又は非置換又は置換アラルキル基を表わすか、又は隣接する基 $\text{R}^6$ と共に1つの結合を形成し； $\text{R}^6$ は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル基、アシル、又は非置換又は置換アラルキルを表わすか、又は $\text{R}^6$ は、 $\text{R}^5$ と共に1つの結合を形成し； $\text{R}^7$ は、水素を表わすか、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし； $\text{R}^8$ は、水素を表わすか、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし；Yは酸素を表わし；nは、1～4の整数であり、mは0又は1の整数である）であって、請求項27に記載の方法に従って調製されたもの。

【請求項31】 式(I)：

【化37】

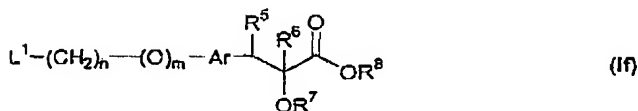


の化合物、その誘導体、その類縁体、その互換異性体、その立体異性体、その多形、その製薬的に許容しうる塩、その製薬的に許容しうる溶媒和物（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はその誘導体、又はスルホン酸又はその誘導体から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし； $X$ 及び $N$ を含む環に融合されている環 $A$ は、炭素原子を含む5～6員環式構造を表わし、これは酸素、硫黄、又は窒素原子から選ばれる1つ又はそれ以上のヘテロ原子を任意に含んでおり、これは任意に置換されており；環 $A$ は、飽和しているか、又は1つ又はそれ以上の二重結合を含んでいるか、又は芳香族部分であり； $X$ は、酸素、硫黄、又は $NR^9$ （ここで、 $R^9$ は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、又はアラルコキシカルボニル基である）から選ばれるヘテロ原子を表わし； $Ar$ は、非置換又は置換された二価の単一又は融合芳香族又はヘテロ環基を表わし； $R^5$ は、水素原子、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、又は非置換又は置換アラルキル基を表わすか、又は隣接する基 $R$

<sup>6</sup> と共に 1 つの結合を形成し；R<sup>6</sup> は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル基、アシル、又は非置換又は置換アラルキルを表わすか、又は R<sup>6</sup> は、R<sup>5</sup> と共に 1 つの結合を形成し；R<sup>7</sup> は、水素を表わすか、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし；R<sup>8</sup> は、水素を表わすか、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし；Y は、NR<sup>10</sup>（ここで R<sup>10</sup> は、水素、アルキル、アリール、ヒドロシアルキル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基を表わす）を表わし；R<sup>8</sup> 及び R<sup>10</sup> は共に、炭素原子を含む 5 員又は 6 員環式構造を形成し、これは酸素、硫黄、又は窒素から選ばれる 1 つ又はそれ以上のヘテロ原子を任意に含んでおり；n は、1～4 の整数であり、m は 0 又は 1 の整数である）であって、請求項 28 に記載の方法に従って調製されたものの。

【請求項 32】 式 (I f) の中間体：

【化 38】



式中、Ar は、非置換又は置換された二価の単一又は融合芳香族又はヘテロ環基を表わし；R<sup>5</sup> は、水素原子、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、又は非置換又は置換アラルキル基を表わすか、又は隣接する基 R<sup>6</sup> と共に 1 つの結合を形成し；R<sup>6</sup> は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル基、アシル、又は非置換又は置換アラルキルを表わすか、又は R<sup>6</sup> は、R<sup>5</sup> と共に 1 つの結合を形成し；R<sup>7</sup> は、水素を表わすか、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコシアルキル、アルコシカルボニル

、アリアルオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリアルアミノカルボニル、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし； $R^8$  は、水素を表わすか、又はアルキル、シクロアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし； $n$  は、1～4の整数であり； $m$  は0又は1の整数であり、 $L^1$  は脱離基である。

【請求項33】 請求項32に記載の式(I f)の化合物の調製方法であって、

a) 式(I c)：

【化39】



(ここで $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、及びArは、請求項32に定義されているものと同じである)の化合物と、式(I i)：

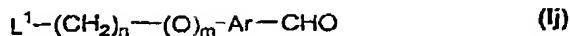
【化40】



(ここで $L^1$ 及び $L^2$ は同一又は異なって、脱離基を表わすか、又は $L^2$ はまた、ヒドロキシ又はさらに脱離基に転換される保護されたヒドロキシ基を表わしてもよく、 $n$ は1～4の整数を表わす)の化合物とを反応させるか；又は

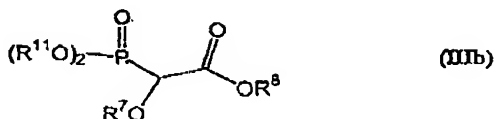
b) 式(I j)：

【化41】



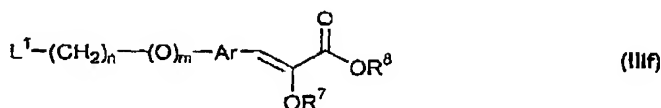
(ここで $L^1$ は脱離基を表わし、その他のすべての記号は既に定義されているものと同じである)の化合物と、式(IIIb)：

【化42】



(ここで $R^{11}$ は低級アルキル基であり、 $R^7$ 、 $R^8$ は、請求項32に定義されているものと同じである)の化合物とを反応させて、式(III f)：

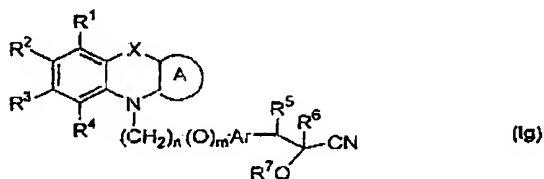
【化43】



(ここですべての記号は前記のものと同じであり、 $L^1$ は脱離基である)の化合物を生じ、これがさらに還元されて、式(I f)の化合物を生じること、を含む方法。

【請求項34】 式(I g)の中間体：

【化44】



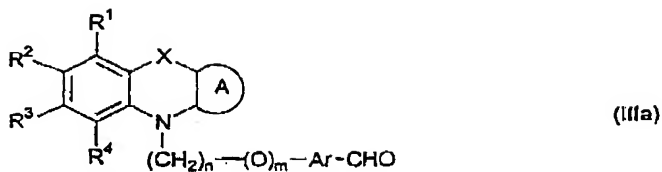
式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリ

ールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアシル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はその誘導体、又はスルホン酸又はその誘導体から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし；X及びNを含む環に融合されている環Aは、炭素原子を含む5～6員環式構造を表わし、これは酸素、硫黄、又は窒素原子から選ばれる1つ又はそれ以上のヘテロ原子を任意に含んでおり、これは任意に置換されており；環Aは、飽和しているか、又は1つ又はそれ以上の二重結合を含んでいるか、又は芳香族部分であり；Xは、酸素、硫黄、又は $\text{NR}^9$ （ここで、 $\text{R}^9$ は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、又はアラルコキシカルボニル基である）から選ばれるヘテロ原子を表わし；Arは、非置換又は置換された二価の単一又は融合芳香族又はヘテロ環基を表わし； $\text{R}^5$ は、水素原子、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、又は非置換又は置換アラルキル基を表わすか、又は隣接する基 $\text{R}^6$ と共に1つの結合を形成し； $\text{R}^6$ は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル基、アシル、又は非置換又は置換アラルキルを表わすか、又は $\text{R}^6$ は、 $\text{R}^5$ と共に1つの結合を形成し； $\text{R}^7$ は、水素を表わすか、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし；nは、1～4の整数であり、mは0又は1の整数である。

【請求項35】 請求項34に記載の式(Ig)（ここで $\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ は水素を表わす）の化合物の調製方法であって、

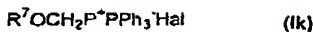
a) 式(IIIa)：

【化45】



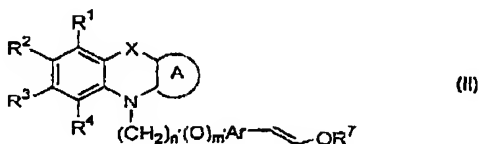
(ここですべての記号は請求項 3 4 に定義されているものと同じである) の化合物と、式 (I k) :

【化 4 6】



(ここで  $R^7$  は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし、Hal はハロゲン原子を表わす) の化合物とを反応させて、式 (I I) :

【化 4 7】

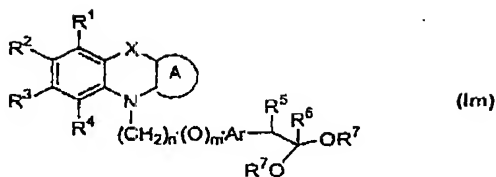


(ここですべての記号は前記のものと同じである) の化合物を生じること、

b) 式 (I I) の化合物と、式  $R^7OH$  (ここで  $R^7$  は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わす) のアルコールとを反応させて、式 (I m) :

【化 4 8】

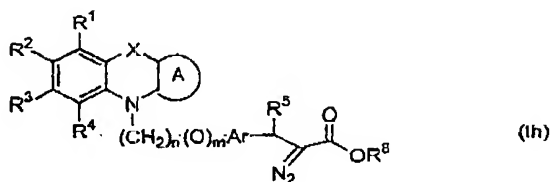




(ここですべての記号は前記のものと同じである)の化合物を生じること、及び  
 C) 上で得られた式 (I m) (ここですべての記号は前記のものと同じである)  
 の化合物と、シアン化トリアルキルシリルとを反応させて、式 (I g) (こ  
 こですべての記号は前記のものと同じである)の化合物を生成させること、  
 を含む方法。

【請求項36】 式 (I h) の中間体：

【化49】



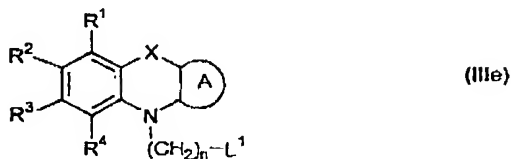
式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、  
 ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、  
 アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラ  
 ルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリー  
 ルオキシ、ヘテロアラルコキシ、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、  
 アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミ  
 ノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキ  
 シカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシ  
 アルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカ  
 ルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルア  
 ミノ、カルボン酸又はその誘導体、又はスルホン酸又はその誘導体から選ばれる  
 非置換の又は置換された基を表わし；X及びNを含む環に融合されている環Aは

、炭素原子を含む5～6員環式構造を表わし、これは酸素、硫黄、又は窒素原子から選ばれる1つ又はそれ以上のヘテロ原子を任意に含んでおり、これは任意に置換されており；環Aは、飽和しているか、又は1つ又はそれ以上の二重結合を含んでいるか、又は芳香族部分であり；Xは、酸素、硫黄、又は $\text{NR}^9$ （ここで、 $\text{R}^9$ は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、又はアラルコキシカルボニル基である）から選ばれるヘテロ原子を表わし；Arは、非置換又は置換された二価の単一又は融合芳香族又はヘテロ環基を表わし； $\text{R}^5$ は、水素原子、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、又は非置換又は置換アラルキル基を表わすか、又は隣接する基 $\text{R}^6$ と共に1つの結合を形成し； $\text{R}^6$ は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル基、アシル、又は非置換又は置換アラルキルを表わすか、又は $\text{R}^6$ は、 $\text{R}^5$ と共に1つの結合を形成し； $\text{R}^8$ は、水素を表わすか、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし；nは、1～4の整数であり、mは0又は1の整数である。

【請求項37】 請求項36に記載の式(Ih)の化合物の調製方法であって、

a) 式(IIIe)：

【化50】



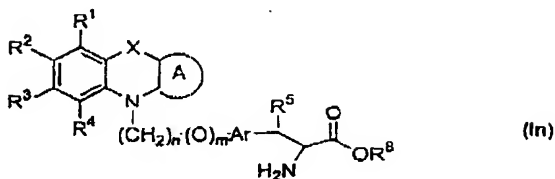
(ここで $\text{L}^1$ は脱離基であり、その他のすべての記号は前記のものと同じである)の化合物と、式(Io)：

【化51】



(ここで $R^6$ は水素であり、すべての記号は前記のものと同じである)の化合物とを反応させて、式(I n)：

【化52】



(ここですべての記号は前記のものと同じである)の化合物を生じること、及び  
b) 上で得られた式(I n)の化合物と適切なジアゾ化剤とを反応させること  
、  
を含む方法。

【請求項38】 高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗しょう症、肥満、グルコース不耐性、レプチン抵抗、インシュリン抵抗、又はインシュリン抵抗がこれの基礎となる病態生理学的メカニズムであるような病気の予防又は治療用薬剤であって、有効量の請求項1ないし10のいずれか1項に記載の式(I)の化合物又は請求項11に記載の製薬組成物を含んでいる薬剤。

【請求項39】 この病気が、I I型糖尿病、異常グルコース耐性、異常脂血症、X症候群に関連した障害、例えば高血圧、肥満、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、冠状動脈疾患、及びその他の心臓血管障害、糸状体腎炎、糸状体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、網膜症、ネフロパシーを含むいくつかの腎臓病、内皮細胞活性化に関連した障害、乾癬、多房性卵巢症候群(PCOS)、痴呆症、糖尿病合併症、骨粗しょう症、炎症性腸疾患、筋緊張性ジストロフィー、痔炎、動脈硬化症、黄色腫、又はガンである、請求項38に記載の薬剤。

【請求項40】 X症候群に関連した障害の治療及び／又は予防のための請求項38に記載の薬剤であって、有効量の請求項1ないし10のいずれか1項に記載の式(I)のPPAR $\alpha$ 及び／又はPPAR $\gamma$ のアゴニスト又は請求項11に記載の製薬組成物を含んでいる薬剤。

【請求項41】 血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDL、及び遊離脂肪酸の減少用薬剤であって、有効量の請求項1ないし10のいずれか1項に記載の式(I)の化合物又は請求項11に記載の製薬組成物を含んでいる薬剤。

【請求項42】 高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗しょう症、肥満、グルコース不耐性、レプチン抵抗、インシュリン抵抗、又はインシュリン抵抗がこれの基礎となる病態生理学的メカニズムであるような病気の予防又は治療用薬剤であって、請求項12に記載の製薬組成物を含んでいる薬剤。

【請求項43】 高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗しょう症、肥満、グルコース不耐性、レプチン抵抗、インシュリン抵抗、又はインシュリン抵抗がこれの基礎となる病態生理学的メカニズムであるような病気の予防又は治療用薬剤であって、有効量の請求項1ないし10のいずれか1項に記載の式(I)の化合物又は請求項11に記載の製薬組成物、及びHMG CoAレダクターゼ阻害剤、フィブレート、ニコチン酸、コレスティラミン、コレスティポール、又はプロブコール、又はこれらの組合わせを、相乗的に作用するような期間内に含んでいる薬剤。

【請求項44】 この病気が、I I型糖尿病、異常グルコース耐性、異常脂血症、X症候群に関連した障害、例えば高血圧、肥満、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、冠状動脈疾患、及びその他の心臓血管障害、糸状体腎炎、糸状体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、網膜症、ネフロパシーを含むいくつかの腎臓病、内皮細胞活性化に関連した障害、乾癬、多房性卵巣症候群(PCOS)、痴呆症、糖尿病合併症、骨粗しょう症、炎症性腸疾患、筋緊張性ジストロフィー、膵炎、動脈硬化症、黄色腫、又はガンである、請求項42又は43に記載の薬剤。

【請求項45】 X症候群に関連した障害の治療及び／又は予防のための請

請求項42に記載の薬剤であって、請求項12に記載の製薬組成物として式(I)のPPAR $\alpha$ 及び／又はPPAR $\gamma$ のアゴニストを含んでいる薬剤。

【請求項46】 X症候群に関連した障害の治療及び／又は予防のための請求項43に記載の薬剤であって、請求項1ないし10のいずれか1項に記載の式(I)のPPAR $\alpha$ 及び／又はPPAR $\gamma$ のアゴニスト及び請求項11に記載の製薬組成物を、HMG CoAレダクターゼ阻害剤、フィブレート、ニコチン酸、コレステラミン、コレステポール、又はプロブコール、又はこれらの組み合わせを、相乗的に作用するような期間内に含んでいる薬剤。

【請求項47】 血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDL、及び遊離脂肪酸の減少用薬剤であって、請求項12に記載の製薬組成物を含んでいる薬剤。

【請求項48】 血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDL、及び遊離脂肪酸の減少用薬剤であって、有効量の請求項1ないし10のいずれかに記載の式(I)の化合物又は請求項11に記載の製薬組成物を、HMG CoAレダクターゼ阻害剤、フィブレート、ニコチン酸、コレステラミン、コレステポール、又はプロブコール、又はこれらの組み合わせと組み合わせて／付随して、これを必要としている患者に対して共に相乗的に作用するような期間内に含んでいる薬剤。

【請求項49】 高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗しょう症、肥満、グルコース不耐性、レプチン抵抗、インシュリン抵抗、又はインシュリン抵抗がこれの基礎となる病態生理学的メカニズムであるような病気の予防又は治療のための、請求項1から10のいずれかに記載の式(I)の化合物又は請求項11に記載の製薬組成物の使用。

【請求項50】 この病気が、I I型糖尿病、異常グルコース耐性、異常脂血症、X症候群に関連した障害、例えば高血圧、肥満、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、冠状動脈疾患、及びその他の心臓血管障害、糸状体腎炎、糸状体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、網膜症、ネフロパシーを含むいくつかの腎臓病、内皮細胞活性化に関連した障害、乾癬、多房性卵巣症候群(PCOS)、痴呆症、糖尿病合併症、骨粗しょう症、炎症性腸疾患、筋緊張性ジスト

ロフィー、膵炎、動脈硬化症、黄色腫、又はガンである、請求項49に記載の使用。

【請求項51】 血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDL、及び遊離脂肪酸の減少のための、請求項1ないし10のいずれか1項に記載の式(I)の化合物又は請求項11に記載の製薬組成物の使用。

【請求項52】 高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗しょう症、肥満、グルコース不耐性、レプチン抵抗、インシュリン抵抗、又はインシュリン抵抗がこれの基礎となる病態生理学的メカニズムであるような病気の予防又は治療のための、請求項12に記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項53】 高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗しょう症、肥満、グルコース不耐性、レプチン抵抗、インシュリン抵抗、又はインシュリン抵抗がこれの基礎となる病態生理学的メカニズムであるような病気の予防又は治療のための、相乗的に作用するような期間内における、請求項1ないし10のいずれか1項に記載の式(I)の化合物又は請求項11に記載の製薬組成物、及びHMG CoAレダクターゼ阻害剤、フィブレート、ニコチン酸、コレステイラミン、コレステイポール、又はプロブコール、又はこれらの組合わせの使用。

【請求項54】 この病気が、II型糖尿病、異常グルコース耐性、異常脂血症、X症候群に関連した障害、例えば高血圧、肥満、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、冠状動脈疾患、及びその他の心臓血管障害、糸状体腎炎、糸状体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、網膜症、ネフロパシーを含むいくつかの腎臓病、内皮細胞活性化に関連した障害、乾癬、多房性卵巢症候群(PCOS)、痴呆症、糖尿病合併症、骨粗しょう症、炎症性腸疾患、筋緊張性ジストロフィー、膵炎、動脈硬化症、黄色腫、又はガンである、請求項52又は53に記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項55】 血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDL、及び遊離脂肪酸の減少のための、請求項12に記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項56】 血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDL、及び遊離脂肪酸の減少のために、共に相乗的に作用するような期間内における、請求項1から10のいずれかに記載の式(I)の化合物又は請求項11に記載の製薬組成物の、HMG CoAレダクターゼ阻害剤、フィブレート、ニコチン酸、コレステラミン、コレステポール、又はプロブコール、又はこれらの組合わせと組み合わせた／付随した使用。

【請求項57】 高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗しょう症、肥満、グルコース不耐性、レプチン抵抗、インシュリン抵抗、又はインシュリン抵抗がこれの基礎となる病態生理学的メカニズムであるような病気の予防又は治療用薬剤の調製のための、請求項1から10のいずれかに記載の式(I)の化合物又は請求項11に記載の製薬組成物の使用。

【請求項58】 前記病気が、II型糖尿病、異常グルコース耐性、異常脂血症、X症候群に関連した障害、例えば高血圧、肥満、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、冠状動脈疾患、及びその他の心臓血管障害、糸状体腎炎、糸状体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、網膜症、ネフロパシーを含むいくつかの腎臓病、内皮細胞活性化に関連した障害、乾癬、多房性卵巣症候群(PCOS)、痴呆症、糖尿病合併症、骨粗しょう症、炎症性腸疾患、筋緊張性ジストロフィー、膵炎、動脈硬化症、黄色腫、又はガンである、請求項57に記載の使用。

【請求項59】 血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDL、及び遊離脂肪酸の減少用薬剤の調製のための、請求項1から10に記載の式(I)の化合物又は請求項11に記載の製薬組成物の使用。

【請求項60】 高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗しょう症、肥満、グルコース不耐性、レプチン抵抗、インシュリン抵抗、又はインシュリン抵抗がこれの基礎となる病態生理学的メカニズムであるような病気の予防又は治療用薬剤の調製のための、請求項12に記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項61】 高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗しょう症、肥満、グルコース不耐性、レプチン抵抗、インシュリン抵抗、又はインシュ

リン抵抗がこれの基礎となる病態生理学的メカニズムであるような病気の予防又は治療用薬剤の調製のための、相乗的に作用するような期間内における、請求項1ないし10のいずれか1項に記載の式(I)の化合物又は請求項11に記載の製薬組成物、及びHMG CoAレダクターゼ阻害剤、フィブレート、ニコチン酸、コレスティラミン、コレスティポール、又はプロブコール、又はこれらの組み合わせの使用。

【請求項62】 この病気が、II型糖尿病、異常グルコース耐性、異常脂血症、X症候群に関連した障害、例えば高血圧、肥満、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、冠状動脈疾患、及びその他の心臓血管障害、糸状体腎炎、糸状体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、網膜症、ネフロパシーを含むいくつかの腎臓病、内皮細胞活性化に関連した障害、乾癬、多房性卵巣症候群(PCOS)、痴呆症、糖尿病合併症、骨粗しょう症、炎症性腸疾患、筋緊張性ジストロフィー、脾炎、動脈硬化症、黄色腫、又はガンである、請求項60又は61に記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項63】 血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDL、及び遊離脂肪酸の減少用薬剤の調製のための、請求項12に記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項64】 共に相乗的に作用するような期間内における、血漿中の血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDL、及び遊離脂肪酸を減少させるための、HMG CoAレダクターゼ阻害剤、フィブレート、ニコチン酸、コレスティラミン、コレスティポール、又はプロブコール、又はこれらの組み合わせと組み合わせた／付随した薬剤の調製のための、請求項1から10のいずれかに記載の式(I)の化合物又は請求項11に記載の製薬組成物の使用。



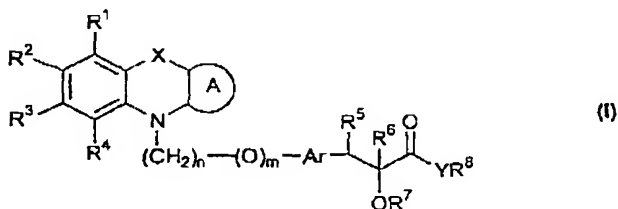
## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、新規低脂血症、抗高血糖症、抗肥満、及び低コレステロール血症化合物、これらの誘導体、これらの類縁体、これらの互換異性体、これらの立体異性体、これらの多形、これらの製薬的に許容しうる塩、これらの製薬的に許容しうる溶媒和物、及びこれらを含む製薬的に許容しうる組成物に関する。より詳しくは本発明は、一般式（I）の新規β-アリール-α-オキシ置換アルキルカルボン酸、これらの誘導体、これらの類縁体、これらの互換異性体、これらの立体異性体、これらの多形、これらの製薬的に許容しうる塩、これらの製薬的に許容しうる溶媒和物、及びこれらを含む製薬的に許容しうる組成物に関する。

## 【0002】

## 【化53】



本発明はまた、前記新規化合物、これらの類縁体、これらの誘導体、これらの互換異性体、これらの立体異性体、これらの多形、これらの製薬的に許容しうる塩、これらの製薬的に許容しうる溶媒和物、及びこれらを含む製薬的に許容しうる組成物の調製方法にも関する。

## 【0003】

本発明はまた、新規中間体、これらの調製方法、及び式（I）の化合物の調製におけるこれらの使用にも関する。

## 【0004】

本発明の化合物は、血漿グルコース、トリグリセリド、総コレステロール（TC）を低下させ、高密度リポタンパク質（HDL）を増加させ、低密度リポタンパク質（LDL）を減少させるので、これらは、冠状心臓疾患及びアテローム性

動脈硬化症に対して有利な作用を有する。

#### 【0005】

一般式（I）の化合物は、体重を減らす上で有用であり、例えば高血圧、冠状心臓疾患、アテローム性動脈硬化症、卒中、末梢血管疾患、及び関連する障害のような病気の治療及び／又は予防のために有用である。これらの化合物は、家族性高コレステロール血症、高トリグリセリド血症の治療、じゅく腫形成性リポタンパク質、VLDL、及びLDLの低下に有用である。本発明の化合物は、糸状体腎炎、糸状体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、及びネフロパシーを含むいくつかの腎臓病の治療に用いうる。一般式（I）の化合物はまた、インシュリン抵抗（II型糖尿病）、レプチン抵抗、異常グルコース耐性、異常脂血症、X症候群に関連した障害、例えば高血圧、肥満、インシュリン抵抗、冠状心臓疾患、及びその他の心臓血管障害の治療及び／又は予防にも有用である。これらの化合物はまた、アルドースレダクターゼ阻害剤としても有用であり、痴呆症における認識機能の改善のため、糖尿病合併症、内皮細胞活性化に関連した障害、乾癬、多房性卵巣症候群（PCOS）、炎症性腸疾患、骨粗しょう症、筋緊張性ジストロフィー、膵炎、アテローム性動脈硬化症、網膜症、黄色腫、炎症の治療のため、及びガンの治療のためにも有用である。本発明の化合物は、1つ又はそれ以上のHMG CoAレダクターゼ阻害剤、低脂血症／低リポタンパク血症剤、例えばフィブリン酸誘導体、ニコチン酸、コレスティラミン、コレスティボール、プロブコールと組み合わせて／付随して、前記疾患の治療及び／又は予防に有用である。

#### 【0006】

（発明の背景）

アテローム性動脈硬化症及びその他の末梢血管疾患は、数百万の人々のクオリティー・オブ・ライフに影響を及ぼす主な原因である。従って高コレステロール血症及び高脂血症の原因の理解及び効果的な治療戦略の開発には、かなり高い関心が寄せられている。

#### 【0007】

高コレステロール血症は、「正常」レベルと呼ばれている任意に規定された値

を超える血漿コレステロールレベルとして定義されている。最近では、コレステロールの「理想的な」血漿レベルは、一般の人々におけるコレステロールの「正常」レベルよりもはるかに低く、冠動脈疾患（CAD）のリスクは、コレステロールレベルが、「最適」（又は「理想的」）な値以上に上昇するにつれて増加することが認められている。特に多リスク要因を有する個人の場合、高コレステロール血症とCADとの間には明確な因果関係があるのは明らかである。コレステロールの大部分は、エステル化形態で存在し、様々なリポタンパク質、例えば低密度リポタンパク質（LDL）、中密度リポタンパク質（IDL）、高密度リポタンパク質（HDL）、及び部分的には非常に低い密度のリポタンパク質（VLDL）がある。研究が明らかに示していることは、CADと血清HDL-コレステロール濃度を有するアテローム性動脈硬化症との間には逆の相関関係があり（Stampferら、N. Engl. J. Med., 325（1991）、371—381）、CADのリスクは、LDL及びVLDLのレベルの増加と共に高まる。

#### 【0008】

CADにおいては一般に、頸動脈、冠動脈、及び大脳動脈に「脂肪条」が見られ、これらは主として遊離及びエステル化コレステロールである。Millerら（Br. Med. J., 282（1981）、1741—1744）は、HDL粒子の増加がヒトの冠動脈における狭窄部位数を減少させ、高レベルのHDL-コレステロールがアテローム性動脈硬化症の進行を防ぎうることを証明した。Picardoら（Arteriosclerosis 6（1986）434—441）は、試験管内実験によって、HDLが細胞からコレステロールを除去しうることを証明した。これらのことは、HDLが、過剰遊離コレステロール組織を潤滑させ（deplete）、これを肝臓に運びうることを示唆している（Macikinnonら、J. Biol. Chem. 261（1986）、2548—2552）。従ってHDLコレステロールを増加させる薬剤は、高コレステロール血症及び冠状心臓疾患（CHD）の治療に対して治療的有意性を有するであろう。

#### 【0009】

肥満は、豊かな社会及び先進諸国において非常に一般的な疾患であり、病的状態及び死亡の主な原因である。これは、過剰な体脂肪の蓄積の状態である。肥満の原因は明らかでない。これは遺伝的起源のものであるか、あるいは遺伝子型と環境との相互作用によって促進されると考えられている。原因にかかわらず、その結果は、エネルギー摂取対エネルギー消費間の不均衡による脂肪の沈着である。食餌療法、運動、及び食欲の抑制が、肥満治療の一部であった。肥満は冠状心臓疾患、糖尿病、卒中、高脂血症、痛風、骨関節症、生殖能力の低下、及びその他の多くの心理的社会的問題を生じることがあるので、この病気と闘うための効率的な治療法へのニーズがある。

#### 【0010】

糖尿病及びインシュリン抵抗も、世界の多数の人々のクオリティー・オブ・ライフに著しく影響を与えるさらにもう1つの病気である。インシュリン抵抗は、広い範囲の濃度にわたってその生物学的作用を及ぼすインシュリンの能力の減少である。インシュリン抵抗において、体はこの欠如を補うために異常に多量のインシュリンを分泌するが、これが無い場合には血漿グルコース濃度は必然的に上昇し、糖尿病に発展する。先進諸国の間では、真性糖尿病は共通の問題であり、これは多様な異常と関連しており、これらの異常には、肥満、高血圧、高脂血症、(J. Clin. Invest., (1985) 75:809-817; N. Engl. J. Med. (1987) 317:350-357; J. Clin. Endocrinol. Metab., (1988) 66:580-583; J. Clin. Invest., (1975) 68:957-969) 及びその他の腎臓合併症(特許出願第WO95/21608号参照)が含まれる。現在では、インシュリン抵抗及び関連する高インシュリン血症が、肥満、高血圧、アテローム性動脈硬化症、及びII型真性糖尿病において寄与的役割を有することがますます認識されている。インシュリン抵抗と肥満、高血圧、及びアンギナとの関連は、中心的病原リンクとしてインシュリン抵抗を有する症候群、すなわちX症候群として記載されている。

#### 【0011】

高脂血症は、心臓血管疾患(CVD)及びその他の末梢血管疾患の主因である

。CVDの高リスクは、高脂血症に見られる比較的高いLDL（低密度リポタンパク質）及びVLDL（非常に低い密度のリポタンパク質）に関連している。高脂血症に加えてグルコース不耐性／インシュリン抵抗を有する患者は、CVDの比較的高いリスクを有する。過去における多くの研究が証明していることは、血漿トリグリセリド及び総コレステロール、特にLDL及びVLDLの低下及びHDLコレステロールの増加は、心臓血管疾患の予防を助けるということである。

#### 【0012】

ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体（PPAR）は、核受容体超族の一員である。PPARのガンマ（ $\gamma$ ）イソ型（PPAR $\gamma$ ）は、脂肪細胞の分化（*Endocrinology*, (1994) 135:798—800）及びエネルギーホメオスタシス（*Cell*, (1995) 83:803—812）の調節に関係しており、一方でPPARのアルファ（ $\alpha$ ）イソ型（PPAR $\alpha$ ）は、脂肪酸の酸化を媒介し（*Trend. Endocrin. Metab.*, (1993) 4:291—296）、これによって血漿中の循環遊離脂肪酸の減少を結果として生じる（*Current Biol.* (1995) 5:618—621）。PPAR $\alpha$ アゴニストは、肥満の治療に有用であることが分かった（第WO97/36579号）。最近、低脂血症作用は、1つの分子がPPAR $\alpha$ とPPAR $\gamma$ との両方のアゴニズム活性を有する時に高められることが開示され、X症候群の治療に有用であると示唆された（第WO97/25042号）。インシュリン増感剤（*sensitizer*）（PPAR $\gamma$ アゴニスト）とHMG CoAレダクターゼ阻害剤との相乗作用が見られたが、これはアテローム性動脈硬化症及び黄色腫の治療に有用である（第EP0753298号）。

#### 【0013】

PPAR $\gamma$ は、脂肪細胞の分化において重要な役割を果たすことが知られている（*Cell*, (1996) 87, 377—389）。PPARのリガンド活性化は、細胞周期離脱を含む完全な末端分化を引起すのに十分である（*Cell*, (1994) 79, 1147—1156）。PPAR $\gamma$ はいくつかの細胞中に一貫して発現され、PPAR $\gamma$ アゴニストを有するこの核受容体の活性化は、脂肪細胞先駆物質の末端分化を刺激し、より分化したあまり悪性でない状態に特徴的

な形態学的及び分子的变化 (Molecular Cell, (1998), 465—470; Carcinogenesis, (1998), 1949—53; Proc. Natl. Acad. Sci., (1997) 94, 237—241) 及び前立腺ガン組織の発現の阻害 (Cancer Research (1998), 58; 3344—3352) を引起すであろう。これは、PPAR $\gamma$ を発現するいくつかの型のガン治療に有用であり、全く無毒な化学療法に導くことができるであろう。

#### 【0014】

レプチン抵抗は、標的細胞が、レプチンシグナルに応答することができない状態である。これは、過剰な食物摂取とエネルギー消費の低下によって肥満を生じ、異常グルコース耐性、II型糖尿病、心臓血管疾患、及びこのようなその他の相関合併症を引起すことがある。Kallénら (Proc. Natl. Acad. Sci., (1996) 93, 5793—5796) は、おそらくはPPARアゴニスト発現によって血漿レプチン濃度を低下させるインシュリン増感剤について報告している。しかしながら最近、インシュリン増感特性を有する化合物も、レプチン増感活性を有していることが開示されている。これらは、レプチンへの標的細胞応答を改良することによって、循環血漿レプチン濃度を低下させる (第WO98/02159号)。

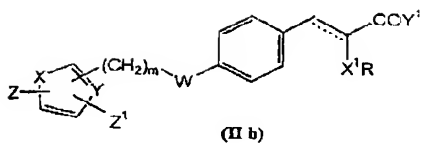
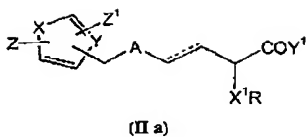
#### 【0015】

いくつかの $\beta$ -アリール- $\alpha$ -ヒドロキシプロピオン酸、これらの誘導体、及びこれらの類縁体は、高血糖症、高脂血症、及び高コレステロール血症の治療に有用であると報告されている。先行技術に記載されているこのような化合物のいくつかを、次に概略的に示す：

i) 米国特許第5, 306, 726号; 第WO91/19702号は、一般式 (IIa) 及び (IIb) のいくつかの3-アリール-2-ヒドロキシプロピオン酸誘導体を、低脂血剤及び低血糖剤として開示している。

#### 【0016】

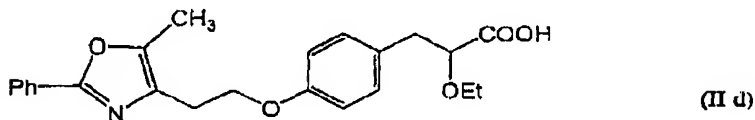
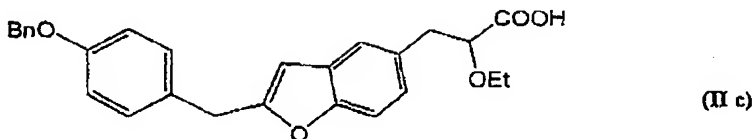
#### 【化54】



これらの化合物の例は、式 (I I c) 及び (I I d) に示されている。

【0017】

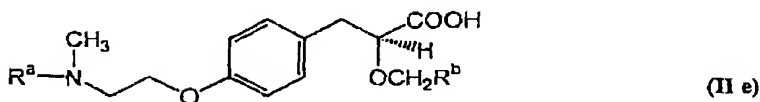
【化55】



i i) 国際特許出願第WO95/03038号、及び第WO96/04260号は、式 (I I e) の化合物を開示している。

【0018】

【化56】

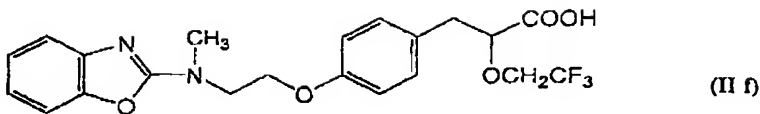


(ここでR<sup>a</sup> は、2-ベンゾキサゾリル又は2-ピリジルを表わし、R<sup>b</sup> は、C F<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub> OCH<sub>3</sub>、又はCH<sub>3</sub>を表わす。) 典型例は、(S)-3-[4-[2-[N-(2-ベンゾキサゾリル)-N-メチルアミノ]エトキシ]フェニル]-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)プロパン酸 (I I f) である

○

【0 0 1 9】

【化 5 7】





脂質のレベルの増加に関連した病気、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈疾患の治療及び／又は予防のため、特に高トリグリセリド血症の治療のため、及び遊離脂肪酸を低下させるため、高脂血症、高インシュリン血症、肥満、インシュリン抵抗、I I型糖尿病及びこれの糖尿病合併症につながるインシュリン抵抗を含む、X症候群として記載される病気の治療及び／又は予防のため、インシュリン抵抗が病態生理学的メカニズムであるような病気の治療のため、高血圧、アテローム性動脈硬化症、及び冠状動脈疾患を、よりよい効能、効力で、及びより低い毒性しか伴わずに治療するための新規化合物を開発する目的で、本発明者らは、前記疾患の治療に効果的な新規化合物を開発するための研究に集中した。この方向に向けた努力によって、一般式(I)を有する化合物を生じた。

#### 【0022】

従って本発明の主な目的は、新規 $\beta$ -アリーール- $\alpha$ -オキシ置換アルキルカルボン酸及びこれらの誘導体、これらの類縁体、これらの互換異性体、これらの立体異性体、これらの多形、これらの製薬的に許容しうる塩、これらの製薬的に許容しうる溶媒和物、及びこれら又はこれらの混合物を含む製薬組成物を提供することである。

#### 【0023】

本発明のもう1つの目的は、新規 $\beta$ -アリーール- $\alpha$ -オキシ置換アルキルカルボン酸及びこれらの誘導体、これらの類縁体、これらの互換異性体、これらの立体異性体、これらの多形、これらの製薬的に許容しうる塩、これらの製薬的に許容しうる溶媒和物、及びこれら又はこれらの混合物を含む製薬組成物であって、PPAR $\alpha$ 及び／又はPPAR $\gamma$ に対してアゴニスト活性を有し、場合によってはPPAR $\alpha$ 及び／又はPPAR $\gamma$ に対するアゴニスト活性に加えて、HMG CoAレダクターゼを阻害しうるものを提供することである。

#### 【0024】

本発明のもう1つの目的は、毒性作用を伴わないかあるいは毒性作用が小さい、向上した活性を有する、新規 $\beta$ -アリーール- $\alpha$ -オキシ置換アルキルカルボン酸、及びこれらの誘導体、これらの類縁体、これらの互換異性体、これらの立体異性体、これらの多形、これらの製薬的に許容しうる塩、これらの製薬的に許容

しうる溶媒和物、及びこれら又はこれらの混合物を含む製薬組成物を提供することである。

【0025】

本発明のさらにもう1つの目的は、前記の式(I)の新規 $\beta$ -アリール- $\alpha$ -オキシ置換アルキルカルボン酸及びこれらの誘導体、これらの類縁体、これらの互換異性体、これらの立体異性体、これらの多形、これらの製薬的に許容しうる塩、及びこれらの製薬的に許容しうる溶媒和物の調製方法を提供することである。

【0026】

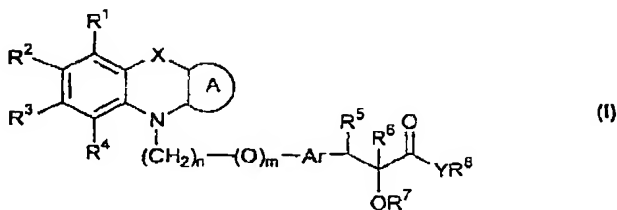
本発明のさらにもう1つの目的は、一般式(I)の化合物を含む製薬組成物、これらの類縁体、これらの互換異性体、これらの立体異性体、これらの多形、これらの塩、これらの溶媒和物、又はこれらの混合物を、適切なキャリアー、溶媒、希釈剤、及びこのような組成物を調製する時に通常用いられるその他の媒質を含む製薬組成物を提供することである。

【0027】

(発明の詳細な説明)

本発明は、一般式(I)を有する化合物に関する：

【化60】



ここで $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、

アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコシアルキル、アリールオシアルキル、アラルコシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はその誘導体、又はスルホン酸又はその誘導体から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし；X及びNを含む環に融合されている環Aは、炭素原子を含む5～6員環式構造を表わし、これは酸素、硫黄、又は窒素原子から選ばれる1つ又はそれ以上のヘテロ原子を任意に含んでおり、これは任意に置換されており；環Aは、飽和しているか、又は1つ又はそれ以上の二重結合を含んでいるか、又は芳香族部分であってもよく；Xは、酸素、硫黄、又は $\text{NR}^9$ （ここで、 $\text{R}^9$ は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、又はアラルコキシカルボニル基である）から選ばれるヘテロ原子を表わし；A<sub>r</sub>は、非置換又は置換された二価の単一又は融合芳香族又はヘテロ環基を表わし； $\text{R}^5$ は、水素原子、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、又は非置換又は置換アラルキル基を表わすか、又は隣接する基 $\text{R}^6$ と共に1つの結合を形成し； $\text{R}^6$ は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル基、アシル、又は非置換又は置換アラルキルを表わすか、又は $\text{R}^6$ は、 $\text{R}^5$ と共に1つの結合を形成し； $\text{R}^7$ は、水素を表わすか、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アシル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし； $\text{R}^8$ は、水素を表わすか、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基から選ばれる非置換の又は置換された基を表わし；Yは、酸素又は $\text{NR}^{10}$ （ここで $\text{R}^{10}$ は、水素、アルキル、アリール、ヒドロシアルキル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基を表わす）を表わし； $\text{R}^8$ 及び $\text{R}^{10}$ は共に、炭素原子を含む5員又は6員環式構造を形成してもよく、これは酸素

、硫黄、又は窒素から選ばれる1つ又はそれ以上のヘテロ原子を任意に含んでいてもよく； $n$ は、1～4の整数であり、 $m$ は0又は1の整数である。

# 【0028】

$R^1 \sim R^4$  によって表わされる適切な基には、次のものが含まれる。すなわち、水素、ハロゲン原子例えばフッ素、塩素、臭素、又はヨウ素；ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ホルミル；置換又は非置換 ( $C_1 \sim C_{12}$ ) アルキル基、特に線状又は枝分かれ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基、例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、ヘキシル等；シクロ ( $C_3 \sim C_6$ ) アルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等であって、このシクロアルキル基は置換されていてもよい；シクロ ( $C_3 \sim C_6$ ) アルコキシ基、例えばシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等であって、このシクロアルコキシ基は置換されていてもよい；アリール基、例えばフェニル、ナフチル等であって、このアリール基は置換されていてもよい；アラルキル、例えばベンジル、フェネチル、 $C_6H_5CH_2CH_2CH_2$ 、ナフチルメチル等であって、このアラルキル基は置換されていてもよく、この置換アラルキルは、例えば  $CH_3C_6H_4CH_2$ 、 $Hal-C_6H_4CH_2$ 、 $CH_3OC_6H_4CH_2$ 、 $CH_3OC_6H_4CH_2CH_2$  等のような基である；ヘテロアリール基、例えばピリジル、チエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾフリル等であって、このヘテロアリール基は置換されていてもよい；ヘテロシクリル基、例えばアジリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル等であって、このヘテロシクリル基は置換されていてもよい；アラルコキシ基、例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルメチルオキシ、フェニルプロピルオキシ等であって、このアラルコキシ基は置換されていてもよい；ヘテロアラルキル基、例えばフランメチル、ピリジンメチル、オキサゾールメチル、オキサゾールエチル等であって、このヘテロアラルキル基は置換されていてもよい；アラルキルアミノ基、例えば  $C_6H_5CH_2NH$ 、 $C_6H_5CH_2CH_2NH$ 、 $C_6H_5CH_2NCH_3$  等であって、これは置換

されていてもよい；アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル等であって、このアルコキシカルボニル基は置換されていてもよい；アリールオキシカルボニル基、例えばフェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等であって、このアリールオキシカルボニル基は置換されていてもよい；アラルコキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ナフチルメトキシカルボニル等であって、これは置換されていてもよい；モノアルキルアミノ基、例えば $\text{NHCH}_3$ 、 $\text{NHC}_2\text{H}_5$ 、 $\text{NHC}_3\text{H}_7$ 、 $\text{NHC}_6\text{H}_{13}$ 等であって、これは置換されていてもよい；ジアルキルアミノ基、例えば $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NCH}_3(\text{C}_2\text{H}_5)$ 等であって、これは置換されていてもよい；アルコキシアルキル基、例えばメトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル等であって、このアルコキシアルキル基は置換されていてもよい；アリールオキシアルキル基、例えば $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 、ナフチルオキシメチル等であって、これは置換されていてもよい；アラルコキシアルキル基、例えば $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 等であって、これは置換されていてもよい；ヘテロアリールオキシ及びヘテロアラルコキシであって、ここでヘテロアリール及びヘテロアラルキル部分は、既に定義されているものと同じであり、置換されていてもよい；アリールオキシ基、例えばフェノキシ、ナフチルオキシ等であって、このアリールオキシ基は置換されていてもよい；アリールアミノ基、例えば $\text{HNC}_6\text{H}_5$ 、 $\text{NCH}_3(\text{C}_6\text{H}_5)$ 、 $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ 、 $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{—Hal}$ 等であって、このアリールアミノ基は置換されていてもよい；アミノ基；アミノ( $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ )アルキル基であって、これは置換されていてもよい；ヒドロキシ( $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ )アルキル基であって、これは置換されていてもよい；( $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ )アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブチルオキシ、イソプロピルオキシ等であって、これは置換されていてもよい；チオ( $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ )アルキルであって、これは置換されていてもよい；( $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ )アルキルチオであって、これは置換されていてもよい；アシル基、例えばアセチル、プロピオニル、ベンゾイル等であって、このアシル基は置換されていてもよい；アシルアミノ基、例えば $\text{NHCOCH}_3$ 、 $\text{NHCOC}_2\text{H}_5$ 、 $\text{NHCOC}_3\text{H}_7$ 、 $\text{NH}$

COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>等であって、これは置換されていてもよい；アラルコキシカルボニルアミノ基、例えばNHCOOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、NHCOOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、N(CH<sub>3</sub>)COOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)COOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、NHCOOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、NHCOOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>等であって、このアラルコキシカルボニルアミノ基は置換されていてもよい；アリールオキシカルボニルアミノ基、例えばNHCOOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、NHCOOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、NCH<sub>3</sub>COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、NC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、NHCOOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、NHCOOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>等であって、このアリールオキシカルボニルアミノ基は置換されていてもよい；アルコキシカルボニルアミノ基、例えばNHCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、NHCOOCH<sub>3</sub>等であって、このアルコキシカルボニルアミノ基は置換されていてもよい；カルボン酸又はその誘導体、例えばアミド、例えばCONH<sub>2</sub>、CONHMe、CONMe<sub>2</sub>、CONHEt、CONEt<sub>2</sub>、CONHPh等であって、このカルボン酸誘導体は置換されていてもよい；アシルオキシ基、例えばOOCMe、OOCEt、OOCPh等であって、これは置換されていてもよい；スルホン酸又はその誘導体、例えばSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NHMe、SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NHCF<sub>3</sub>等であって、このスルホン酸誘導体は置換されていてもよい。

#### 【0029】

R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>によって表わされる基が置換されている時、これらの置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸又はその誘導体、又はスルホン酸又はその誘導体から選ばれる非置換の又は置換された基から選ばれてもよい。

#### 【0030】

これらの置換基は上で定義されているものと同じである。

## 【0031】

適切な環Aには、フェニル、ナフチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、チエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピラニル、ジヒドロピラニル、ピリダジル、ピリミジニル等が含まれ；これらは非置換であっても置換されていてもよく、これらの置換基は、 $R^1 \sim R^4$  の基と同じ基から選ばれ、 $R^1 \sim R^4$  について定義されているものと同じである。好ましい置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、任意にハロゲン化された ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、シクロ ( $C_3 \sim C_6$ ) アルキル、シクロ ( $C_3 \sim C_6$ ) アルコキシ、アリール、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロシクリル、アシル、アシルオキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、又はアミノカルボニル基である。

## 【0032】

環Aによって表わされる環式構造は、フェニル又はピリジル環であるのが好ましい。

## 【0033】

環Aによって表わされる環式構造は、フェニル環であるのがさらに好ましい。

## 【0034】

適切なXには、酸素、硫黄、又は基  $NR^9$  が含まれるが、好ましくは酸素及び硫黄である。適切には  $R^9$  は、次のものを表わす。すなわち、水素、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル等；( $C_3 \sim C_6$ ) シクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等；アラルキル基、例えばベンジル、フェネチル等；アシル基、例えばアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ベンゾイル等；( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル等；アリールオキシカルボニル、例えばフェノキシカルボニル、 $CH_3OOC-C_6H_4OCO$ 、 $Ha1-C_6H_4OCO$ 、 $CH_3-C_6H_4OCO$ 、ナフチルオキシカルボニル等；アラ

ルコキシカルボニル、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等である。 $R^9$ によって表わされる基は、置換されていてもよく、非置換であってもよい。 $R^9$ によって表わされる基が置換されている時、これらの置換基は、ハロゲン、任意にハロゲン化されている低級アルキル、ヒドロキシ、任意にハロゲン化されている ( $C_1 \sim C_3$ ) アルコキシ基から選ばれてもよい。

#### 【0035】

A rによって表わされる基には、二価フェニレン、ナフチレン、ピリジル、キノリニル、ベンゾフリル、ベンゾピラニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インドリニル、アザインドリル、アザインドリニル、インデニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾピラニル、ピラゾリル等から選ばれる置換又は非置換基が含まれる。A rによって表わされる基上の置換基には、線状又は枝分かれの、任意にハロゲン化された ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、任意にハロゲン化された ( $C_1 \sim C_3$ ) アルコキシ、ハロゲン、アシル、アミノ、アシルアミノ、チオ、カルボン酸、又はスルホン酸、又はこれらの誘導体が含まれる。これらの置換基は、 $R^1 \sim R^4$  について定義されたものと同じである。

#### 【0036】

A rは、置換又は非置換の二価フェニレン、ナフチレン、ベンゾフラニル、インドリル、インドリニル、キノリニル、アザインドリル、アザインドリニル、ベンゾチアゾリル、又はベンゾキサゾリル基を表わすのがより好ましい。

#### 【0037】

A rは、二価フェニレン又はベンゾフラニルを表わすのがさらにより好ましく、これは、非置換であってもよく、あるいはメチル、ハロメチル、メトキシ、又はハロメトキシ基によって置換されていてもよい。

#### 【0038】

適切な  $R^5$  には、水素、ヒドロキシ、ハロゲン原子、例えばフッ素、塩素、臭素、又はヨウ素；低級アルキル基、例えばメチル、エチル、又はプロピル；( $C_1 \sim C_3$ ) アルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等；アラルキル、例えばベンジル、フェネチル等が含まれ、これらは非置換であってもよく、あるいはハロゲン、ヒドロキシ、( $C_1 \sim C_3$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_3$ ) アル



コキシ、ベンジルオキシ、アセチル、アセチルオキシ基で置換されていてもよく、あるいは  $R^5$  は  $R^6$  と共に 1 つの結合を表わす。

#### 【0039】

適切な  $R^6$  は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン原子、例えばフッ素、塩素、臭素、又はヨウ素；低級アルキル基、例えばメチル、エチル、又はプロピル；( $C_1 \sim C_3$ ) アルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等；線状又は枝分かれ ( $C_2 \sim C_{10}$ ) アシル基、例えばアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ベンゾイル等；アラルキル、例えばベンジル、フェネチルであってもよく、これらは非置換であってもよく、あるいはハロゲン、ヒドロキシ、( $C_1 \sim C_3$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_3$ ) アルコキシ、ベンジルオキシ、アセチル、アセチルオキシ基で置換されていてもよく、あるいは  $R^5$  と共に、1 つの結合を形成する。

#### 【0040】

$R^5$  及び  $R^6$  は水素原子を表わすか、又は  $R^5$  及び  $R^6$  は共に 1 つの結合を表わすのが好ましい。

#### 【0041】

$R^7$  によって表わされる適切な基は、次のものから選ばれてもよい。すなわち、水素、線状又は枝分かれ ( $C_1 \sim C_{16}$ ) アルキル、好ましくは ( $C_1 \sim C_{12}$ ) アルキル基、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル等であって、このアルキル基は置換されていてもよい；( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等であって、このシクロアルキル基は、置換されていてもよい；アリール基、例えばフェニル、ナフチル等であって、このアリール基は置換されていてもよい；ヘテロアリール基、例えばピリジル、チエニル、フリル等であって、このヘテロアリール基は置換されていてもよい；ヘテロアラルキル基、例えばフランメチル、ピリジンメチル、オキサゾールメチル、オキサゾールエチル等であって、このヘテロアラルキル基は置換されていてもよい；アラルキル基であって、ここでアリール基は、すでに定義されているものと同じであり、このアルキル部分は ( $C_1 \sim C_6$ ) 原子を含

んでいてもよく、例えばベンジル、フェネチル等であり、ここでアラルキル基は置換されていてもよい；ヘテロシクリル基、例えばアジリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル等であって、このヘテロシクリル基は置換されていてもよい；（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシ（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル基、例えばメトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、エトキシプロピル等であって、このアルコキシアルキル基は置換されていてもよい；アシル基、たとえばアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ベンゾイル等であって、このアシル基は置換されていてもよい；（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル等であって、このアルコキシカルボニル基は置換されていてもよい；アリールオキシカルボニル、例えばフェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等であって、このアリールオキシカルボニル基は置換されていてもよい；（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキルアミノカルボニルであって、このアルキル基は置換されていてもよい；アリールアミノカルボニル、例えば  $PhNHCO$ 、ナフチルアミノカルボニルであって、このアリール部分は置換されていてもよい。これらの置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アラルコキシアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸又はその誘導体、又はスルホン酸又はその誘導体から選ばれる非置換の又は置換された基から選ばれてもよい。これらの置換基は前記のものと同一である。

#### 【0042】

$R^8$  によって表わされる適切な基は、次のものから選ばれてもよい。すなわち、水素、線状又は枝分かれ（ $C_1 \sim C_{16}$ ）アルキル、好ましくは（ $C_1 \sim C_{12}$ ）アルキル基、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル等であって、このアルキル基は置換されていてもよい；（ $C_3 \sim C_7$ ）シクロアルキル、例えばシクロブ

ロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等であって、このシクロアルキル基は置換されていてもよい；アリール基、例えばフェニル、ナフチル等であって、このアリール基は置換されていてもよい；ヘテロアリール基、例えばピリジル、チエニル、フリル等であって、このヘテロアリール基は置換されていてもよい；ヘテロアラルキル基、例えばフランメチル、ピリジンメチル、オキサゾールメチル、オキサゾールエチル等であって、このヘテロアラルキル基は置換されていてもよい；アラルキル基、例えばベンジル、フェネチル等であって、このアラルキル基は置換されていてもよい；ヘテロシクリル基、例えばアジリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル等であって、このヘテロシクリル基は置換されていてもよい。これらの置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、ホルミル、ニトロ、あるいはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、アラルコキシアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸又はその誘導体、又はスルホン酸又はその誘導体から選ばれる非置換の又は置換された基から選ばれてもよい。これらの置換基は前記のものと同一である。

#### 【0043】

$R^{10}$  によって表わされる適切な基は、次のものから選ばれてもよい。すなわち、水素、線状又は枝分かれ ( $C_1 \sim C_{16}$ ) アルキル、好ましくは ( $C_1 \sim C_{12}$ ) アルキル基；ヒドロキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル；アリール基、例えばフェニル、ナフチル等；アラルキル基、例えばベンジル、フェネチル等；ヘテロシクリル基、例えばアジリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル等；ヘテロアリール基、例えばピリジル、チエニル、フリル等；ヘテロアラルキル基、例えばフランメチル、ピリジンメチル、オキサゾールメチル、オキサゾールエチル等である。

#### 【0044】

$R^8$  及び  $R^{10}$  によって共に形成される適切な環構造は、ピロリジニル、ピペ

リジニル、モルホリニル、ピペラジニル等から選ばれてもよい。

#### 【0045】

適切な $m$ は0～1の整数である。 $m=0$ である時、 $A_r$ は、二価ベンゾフラニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インドリニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾピラニル基、好ましくはベンゾフラニル基を表わし、 $m=1$ である時、 $A_r$ は、二価フェニレン、ナフチレン、ピリジル、キノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インドリニル、アザインドリル、アザインドリニル、インデニル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾピラニル、ジヒドロベンゾピラニル、ピラゾリル基を表わすのが好ましい。

#### 【0046】

$m=0$ である時、 $A_r$ は、二価ベンゾフラニル基、より好ましくはベンゾフラン-2, 5-ジイル基を表わし、 $m=1$ である時、 $A_r$ は、フェニレン基を表わすのが好ましい。

#### 【0047】

適切な $n$ は、1から4の整数であり、好ましくは $n$ は1又は2の整数を表わす。

#### 【0048】

$m=1$ である時、 $n$ は2を表わすのが好ましい。

#### 【0049】

同様に $m=0$ である時、 $n$ は1を表わすのも好ましい。

#### 【0050】

この発明の一部を成す製薬的に許容しうる塩には次のものが含まれる。すなわち、カルボン酸部分の塩、例えばアルカリ金属塩、例えばLi、Na、及びK塩；アルカリ土類金属塩、例えばCa及びMg塩；有機塩基の塩、例えばジエタノールアミン、コリン等；キラル塩基、例えばアルキルフェニルアミン、フェニルグリシノール等；天然アミノ酸、例えばリシン、アルギニン、グアニジン等；非天然アミノ酸、例えばD-イオスマー又は置換アミノ酸；アンモニウム又は置換アンモニウム塩及びアルミニウム塩である。塩には、酸付加塩が含まれ、そのう

ちの適切な塩は、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、ホウ酸塩、ヒドロハロゲン化物、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、パルモエート、メタンスルホネート、安息香酸塩、サリチル酸塩、ヒドロキシナフトエート、ベンゼンスルホネート、アスコルビン酸塩、グリセロホスフェート、ケトグルタレート等である。製薬的に許容しうる溶媒和物は、水和物であってよく、あるいはその他の結晶化溶媒、例えばアルコールを含んでいてもよい。

#### 【0051】

この発明の一部を成す製薬的に許容しうる塩は、良好な溶解性を有することが分かっており、これは製薬化合物にとって必須な特性の1つである。

#### 【0052】

本発明による特に有用な化合物には次のものが含まれる。

#### 【0053】

エチル(E/Z)-3-[4-[2-(フェノチアジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロペノエート；

エチル(E)-3-[4-[2-(フェノチアジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロペノエート；

エチル(Z)-3-[4-[2-(フェノチアジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロペノエート；

エチル(E/Z)-3-[2-(フェノチアジン-10-イル)メチルベンゾフラン-5-イル]-2-エトキシプロペノエート；

エチル(E)-3-[2-(フェノチアジン-10-イル)メチルベンゾフラン-5-イル]-2-エトキシプロペノエート；

エチル(Z)-3-[2-(フェノチアジン-10-イル)メチルベンゾフラン-5-イル]-2-エトキシプロペノエート；

エチル(E/Z)-3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-eエトキシプロペノエート；

エチル(E)-3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロペノエート；

エチル(Z)-3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシ

プロペノエート；

(±)メチル3-[4-[2-(フェノチアジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシ

プロパノエート；

(+)メチル3-[4-[2-(フェノチアジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシ

プロパノエート；

(-)メチル3-[4-[2-(フェノチアジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシ

プロパノエート；

(±)メチル3-[2-(フェノチアジン-10-イル)メチルベンゾフラン-5-イル]-2-エトキシ  
シプロパノエート；

(+)メチル3-[2-(フェノチアジン-10-イル)メチルベンゾフラン-5-イル]-2-エト  
キシプロパノエート；

(-)メチル3-[2-(フェノチアジン-10-イル)メチルベンゾフラン-5-イル]-2-エト  
キシプロパノエート；

(±)メチル3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシ  
プロパノエート；

(+)メチル3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシ  
プロパノエート；

(-)メチル3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシ  
プロパノエート；

(±)エチル3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシ  
プロパノエート；

(+)エチル3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシ  
プロパノエート；

(-)エチル3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシ  
プロパノエート；

(±)エチル3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-ヒドロキ  
シプロパノエート；

(+)エチル3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-ヒドロキ  
シプロパノエート；

(一)エチル3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-ヒドロキシプロパノエート；

(土)エチル3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-ブトキシプロパノエート；

(+)エチル3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-ブトキシプロパノエート；

(一)エチル3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-ブトキシプロパノエート；

(土)エチル3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-ヘキシルオキシプロパノエート；

(+)エチル3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-ヘキシルオキシプロパノエート；

(一)エチル3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-ヘキシルオキシプロパノエート；

(土)エチル3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパノエート；

(+)エチル3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパノエート；

(一)エチル3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパノエート；

(土)メチル3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパノエート；

(+)メチル3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパノエート；

(一)メチル3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパノエート；

(土)3-[4-[2-(フェノチアジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパノ酸及びその塩；

(+)3-[4-[2-(フェノチアジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパ

ン酸及びその塩；

(－)3-[4-[2-(フェノチアジン-10-イル)エトキシ3フェニル]-2-エトキシプロパン酸及びその塩；

(±)3-[4-[2-(フェノチアジン-10-イル)エトキシ-フェニル]-2-エトキシ-2-メチルプロパン酸及びその塩；

(+)3-[4-[2-(フェノチアジン-10-イル)エトキシ-フェニル]-2-エトキシ-2-メチルプロパン酸及びその塩；(－)3-[4-[2-(フェノチアジン-10-イル)エトキシ-フェニル]-2-エトキシ-2-メチルプロパン酸及びその塩；(±)3-[4-[2-(フェノチアジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパン酸及びその塩；

(－)3-[4-[2-(フェノチアジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパン酸及びその塩；

(±)3-[4-[2-(フェノチアジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパン酸及びその塩；

(+)3-[4-[2-(フェノチアジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパン酸及びその塩；

(－)3-[4-[2-(フェノチアジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパン酸及びその塩；

(±)3-[2-(フェノチアジン-10-イル)メチルベンゾフラン-5-イル]-2-エトキシプロパン酸及びその塩；

(+)3-[2-(フェノチアジン-10-イル)メチルベンゾフラン-5-イル]-2-エトキシプロパン酸及びその塩；

(－)3-[2-(フェノチアジン-10-イル)メチルベンゾフラン-5-イル]-2-エトキシプロパン酸及びその塩；

(±)3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパン酸及びその塩；

(+)3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパン酸及びその塩；

(－)3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパン酸及びその塩；



(±)3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシ-2-メチルプロパン酸及びその塩；

(+)3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシ-2-メチルプロパン酸及びその塩；

(-)3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシ-2-メチルプロパン酸及びその塩；

(±)3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパン酸及びその塩；

(+)3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパン酸及びその塩；

(-)3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパン酸及びその塩；

(±)3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシ-2-メチルプロパン酸及びその塩；

(+)3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシ-2-メチルプロパン酸及びその塩；

(-)3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシ-2-メチルプロパン酸及びその塩；

(±)3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-ヒドロキシプロパン酸及びその塩；

(+)3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-ヒドロキシプロパン酸及びその塩；

(-)3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-ヒドロキシプロパン酸及びその塩；

(±)3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-ブトキシプロパン酸及びその塩；

(+)3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-ブトキシプロパン酸及びその塩；

(-)3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-ブトキシプロパ

ン酸及びその塩；

(±)3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-ヘキシルオキシ  
プロパン酸及びその塩；

(+)3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-ヘキシルオキシ  
プロパン酸及びその塩；

(-)3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-ヘキシルオキシ  
プロパン酸及びその塩；

[(2R)-N(1S)]-3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキ  
シ-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)プロパンアミド；

[(2R)-N(1S)]-3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキ  
シ-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)プロパンアミド；

[(2R)-N(1S)]-3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキ  
シ-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)プロパンアミド；および

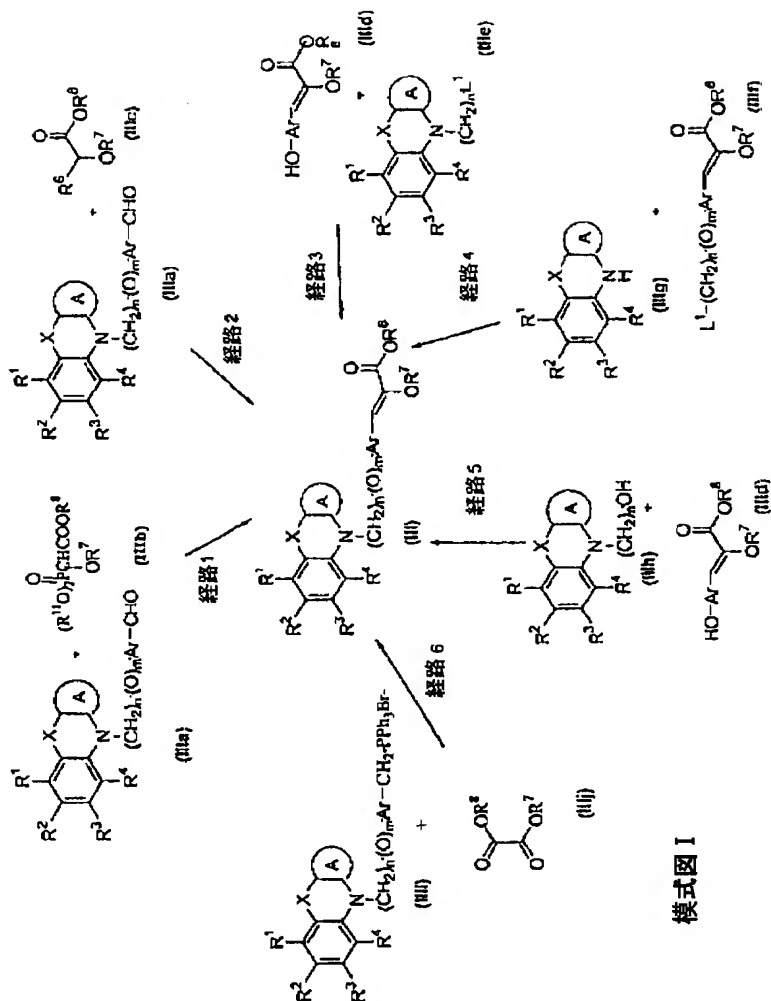
[(2R)-N(1S)]-3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキ  
シ-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)プロパンアミド。

#### 【0054】

本発明の特性によって、一般式 (I I I) (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、Xは、先に定義されたとおりである) の化合物は、模式図 I で示される以下の経路のいずれかによって製造されうる。一般式 (I I I) の化合物は、一般式 (I) (式中、全ての記号は、先に定義されたとおりである) の化合物を表し、 $R^5$  及び  $R^6$  は、一緒に結合を表し、そして Y は酸素原子を表す。

#### 【0055】

#### 【化61】



模式図 I

経路 (1) : 一般式 ( I I I ) の化合物を生じる、一般式 ( I I I a ) ( 式中、全ての記号は、先に定義されるとおりである ) の化合物と、式 ( I I I b ) ( 式中、 $R^{11}$  は、低アルキル基であってもよく、そして  $R^7$  及び  $R^8$  は、水素を除いて先に定義されたとおりである ) の化合物の反応は、 $NaH$ 、 $KH$  のような

水素化アルカリ金属、 $\text{CH}_3\text{Li}$ 、 $\text{BuLi}$ 及び同等物のような有機リチウム、又は $\text{NaOMe}$ 、 $\text{NaOEt}$ 、 $\text{K}^+\text{BuO}^-$ 又はその混合物のようなアルコキシドのような塩基の存在下で行われうる。その反応は、THF、ジオキサン、DMF、DMSO、DME及び同等物、又はその混合物のような溶媒の存在下で行われうる。HMPAは、共触媒として使用されうる。反応温度は、 $78^\circ\text{C}$ から $50^\circ$ までの範囲にあり得て、好ましくは $-10^\circ\text{C}$ から $30^\circ\text{C}$ までの範囲内の温度にある。一般式(IIIb)の化合物は、文献(Annalen. Chemie (1996年) 53巻、699頁)に記述される手段によって製造されうる。

#### 【0056】

代わりに、式(III)の化合物は、式(IIIa)(式中、全ての記号は、先に定義されたとおりである)の化合物を、上に記述されのと同様の反応条件下で、 $\text{Hal}^-\text{PH}_3\text{P}^+\text{CH}-(\text{OR}^7)\text{CO}_2\text{R}^8$ のようなウィッティング試薬と反応させることによって製造されうる。

#### 【0057】

経路(2): 一般式(IIIa)(式中、全ての記号は、先に定義されたとおりである)の化合物と、式(IIIc)(式中、 $\text{R}^6$ は、水素原子を表し、そして $\text{R}^7$ 及び $\text{R}^8$ は、先に定義されたとおりである)の化合物との反応は、塩基の存在下で行われうる。塩基は、重要でない。アルドース縮合反応のために正常に使用される任意の塩基が、使用されうる;  $\text{NaH}$ 又は $\text{KH}$ のような水素化金属のような塩基;  $\text{NaOMe}$ 、 $\text{K}^+\text{BuO}^-$ 又は $\text{NaOEt}$ のようなアルコキシド;  $\text{LiNH}_2$ 又は $\text{LiN}(\text{Ipr})_2$ のような金属アミドが使用されうる。THF、エーテル又はジオキサンのような非プロトン性溶媒が使用しうる。反応は、 $\text{N}_2$ 、Ar又はHeのような不活性気体によって維持されうる不活性雰囲気で行うことができ、そして反応は、無水条件下でいっそう有効である。 $-80^\circ\text{C}$ から $35^\circ\text{C}$ までの範囲にある温度が使用されうる。最初に生成された $\beta$ -ヒドロキシ生成物は、ベンゼン又はトルエンのような溶媒中でPTSAで処理することのような従来の脱水条件下で脱水されうる。溶媒及び脱水剤の特性は、重要でない。使用される溶媒の $20^\circ\text{C}$ から還流温度までの範囲にある温度は、好ましくは、ディーン・スターク水分離装置を用いた水の継続的除去によって、溶媒の還流温度で

使用されうる。

【0058】

経路(3)：式(I I I)の化合物を生成するための、式(I I I e) (式中、 $L^1$  は、ハロゲン原子、p-トルエンスルホネート、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート及び同等物のような脱離基であり、そして全ての他の記号は、で先に定義されたとおりである)の化合物と、式(I I I d) (式中、 $R^7$ 、 $R^8$  及びArは、先に定義されたとおりである)の化合物との反応は、THF、DMF、DMSO、DME及び同等物又はその混合物のような溶媒の存在下で行われうる。反応は、 $N_2$ 、Ar又はHeのような不活性気体によって維持されうる不活性雰囲気で行うことができる。その反応は、 $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$  又はNaH又はその混合物のような塩基の存在下で遂げられうる。アセトンは、 $Na_2CO_3$  又は $K_2CO_3$  が塩基として使用される場合に溶媒として使用されうる。反応温度は、 $0^{\circ}C-120^{\circ}C$ の範囲、好ましくは $30^{\circ}C-100^{\circ}C$ の範囲にある温度でありうる。反応の期間は、1から24時間まで、好ましくは2から12時間までの範囲でありうる。式(I I I d)の化合物は、ベンジルオキシアリールアルデヒドのような保護ヒドロキシアリールアルデヒドと、式(I I I b)の化合物との間のウィティング・ホーナー反応、続いて二重結合の還元及び脱保護による公知手段によって製造されうる。

【0059】

経路(4)：一般式(I I I)の化合物を生成するための、一般式(I I I f) (式中、全ての記号は、先に定義されたとおりであり、そして $L^1$  は、ハロゲン原子、p-トルエンスルホネート、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート及び同等物のような脱離基、好ましくはハロゲン原子である)の化合物との、一般式(I I I g) (式中、全ての記号は、先に定義されたとおりである)の化合物の反応は、DMSO、DMF、DME、THF、ジオキサン、エーテル及び同等物又はその組合せの存在下で行われうる。反応は、 $N_2$ 、Ar又はHeのような不活性気体によって維持されうる不活性雰囲気で行うことができる。反応は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び同等物のようなアルカリのような塩基；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム及び同等物のようなアルカリ金属カ

ルボネート；水素化ナトリウム、水素化カリウム及び同等物のようなアルカリ金属ハイドライド； $n$ -ブチルリチウムのような有機金属塩基；ソダミドのようなアルカリ金属アミド又はその混合物の存在下で遂げられうる。塩基の量は、式（I I I g）の化合物の量に基づいて、1から5当量の範囲に、好ましくは1から3当量の範囲の塩基の量でありうる。テトラアルキルアンモニウム・ハライド又はヒドロキシのような相遷移触媒を添加しうる。反応は、0℃から150℃までの範囲にある温度で、好ましくは15℃から100℃までの範囲にある温度で行いうる。反応の期間は、0.25から48時間まで、好ましくは0.25から12時間までの範囲に入りうる。

#### 【0060】

経路（5）：一般式（I I I d）（式中、全ての記号は、先に定義されたとおりである）の化合物と、一般式（I I I h）（式中、全ての記号は、先に定義されたとおりである）の化合物の反応は、ジシクロヘキシル尿素のような適切なカップリング剤、 $PPH_3$ ／DEAD及び同等物のようなトリアリールホスフィン／ジアルキルアザジカルボキシレートを使用して行いうる。反応は、THF、DME、 $CH_2Cl_2$ 、 $CHCl_3$ 、トルエン、アセトニトリル、カルボテトラアルコライド及び同等物のような溶媒の存在下で行われうる。不活性雰囲気は、 $N_2$ 、Ar又はHeのような不活性気体によって維持されうる。反応は、DMAc、HOBtの存在下で遂げられ得て、そしてそれらは、0.05から2までの当量、好ましくは0.25から1までの当量の範囲で使用されうる。反応温度は、0℃から100℃まで、好ましくは20℃から80℃までの範囲にある温度でありうる。反応の期間は、0.5から24時間まで、好ましくは6から12時間までの範囲に入りうる。

#### 【0061】

経路（6）：式（I I I i）（式中、全ての記号は、先に定義されたとおりである）の化合物を生成するための、一般式（I I I j）（式中、 $R^7 = R^8$ であり、そして水素を除いた先に定義されたとおりである）の化合物との、式（I I I i）（式中、全ての記号は、先に定義されたとおりである）の化合物の反応は、NaH又はKHのようなアルカリ金属ハイドライド、 $CH_3Li$ 、 $BuLi$ 及び

同等物のような有機リチウム、又は $\text{NaOMe}$ 、 $\text{NaOEt}$ 、 $\text{K}^+ \text{BuO}^-$ 及び同等物のようなアルコキシド、又はそれらの混合物のような塩基の存在下でニートに行われうる。反応は、 $\text{THF}$ 、ジオキサン、 $\text{DMF}$ 、 $\text{DMSO}$ 、 $\text{DME}$ 及び同等物又はその混合物のような非プロトン性溶媒存在下で行われうる。 $\text{HMPA}$ は、共触媒として使用されうる。反応温度は、 $-78^\circ\text{C}$ から $100^\circ\text{C}$ までの範囲に、好ましくは $-10^\circ\text{C}$ から $50^\circ\text{C}$ までの範囲にある温度にありうる。

#### 【0062】

本発明の別の具体例によって、一般式(I) (式中、 $\text{R}^5$  は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低アルキル又は未置換又は置換アラルキル基を表し、 $\text{R}^6$  は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低アルキル基、アシル又は未置換又は置換アラルキル基を表し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{A}$ 、 $n$ 、 $m$ 、 $\text{Ar}$ 、は、先に定義されたとおりであり、そして $\text{Y}$ は、酸素原子を表す)の化合物は、模式図-11に示される1つ又はそれ以上の手段によって製造できる。

#### 【0063】

#### 【化62】



経路(7)：一般式(I) (式中、 $R^5$  及び  $R^6$  は、各々、水素原子を表し、そして全ての他の記号は、先に定義されたとおりである)の化合物を得るための、式(I) (式中、 $R^5$  及び  $R^6$  は、一緒に結合を表し、そしてYは、酸素原子を表し、そして全ての他の記号は、上に定義されたとおりである)の化合物を表す式(III)の化合物の反応は、模式図-Iで先に記述されたとおりにて得、



気体水素、及びPd/C、Rh/C、Pt/C、及び同等物のような触媒の存在下で行うことができる。触媒の混合物が使用できる。反応は、ジオキサン、酢酸、酢酸エチル、エタノール及び同等物のような溶媒の存在下でも行われうる。触媒の特性は、重要ではない。大気圧及び80 psiの間の圧力を使用しうる。高い圧力は、反応時間を減少させるのに使用されうる。触媒は、好ましくは5-10% Pd/Cであり得て、そして使用される触媒の量は、1-50% w/wの範囲に入りうる。反応は、アルコール中のマグネシウム、又はアルコール中のアマルガンナトリウムのような金属触媒還元を使用することによっても行われうる。水素化は、キラルリガンドを含む金属触媒の存在下で行われて、光学的に活性な形態で式(I)の化合物を得ることができる。金属触媒は、ロジウム、ルチニウム、インジウム及び同等物を含有しうる。キラルリガンドは、好ましくは、(2S, 3S)-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1, 2-ビス(2-メトキシフェニルホスフィノ)エタン、(-)-2, 3-イソプロピリデン-2, 3-ジヒドロキシー-1, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン及び同等物のようなキラルホスフィンでありうる。要求された光学的純度の生成物(I)を付与する任意の適切なキラル触媒を使用しうる(参照: Principles of Asymmetric Synthesis, Tet. Org. Chem, シリーズ14巻、311-316頁、Baldwin J. E. 編)。

#### 【0064】

経路(8): 式(I)の化合物を生成するための、一般式(Ib)(式中、R<sup>7</sup>は、水素を除いて先に定義されたとおりである)のアルコールとの、式(Ia)(式中、R<sup>8</sup>は、水素を除いて先に定義されたとおりであり、そして全ての他の記号は、上に定義されたとおりであり、そしてL<sup>3</sup>は、ハロゲン原子のような脱離基である)の化合物の反応は、THF、DMF、DMSO、DME及び同等物又はその混合物のような溶媒の存在下で行われうる。反応は、N<sub>2</sub>、Ar又はHeのような不活性気体によって維持されうる不活性雰囲気下で行われうる。反応は、KOH、NaOH、NaOMe、NaOEt、K<sup>+</sup>BuO<sup>-</sup>又はNaH又はその混合物のような塩基の存在下で遂げられうる。テトラアルキルアンモニウ

ム・ハライド又はヒドロキシドのような相遷移触媒を使用しうる。反応温度は、 $20^{\circ}\text{C}$ — $120^{\circ}\text{C}$ まで、好ましくは $30^{\circ}\text{C}$ — $100^{\circ}\text{C}$ の範囲内の温度でありうる。反応の期間は、1から12時間まで、好ましくは2から6時間までの範囲にありうる。式(I a)の化合物は、我々の国際出願第US 98/10612号に開示されるプロセスにしたがって製造されうる。

#### 【0065】

経路(9)：式(I)の化合物を生成するための、式(I c) (式中、全ての記号は、先に定義されたとおりである)の化合物と、先に定義された式(I I I e)の化合物の反応は、THF、DMF、DMSO、DME及び同等物又はその混合物のような溶媒の存在下で行われうる。反応は、 $\text{N}_2$ 、Ar又はHeのような不活性気体によって維持される不活性雰囲気下で行われうる。反応は、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、又はNaH又はその混合物のような塩基の存在下で遂げられうる。アセトンは、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 又は $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、が、塩基として使用される場合に溶媒として使用されうる。反応温度は、 $20^{\circ}\text{C}$ — $120^{\circ}\text{C}$ まで、好ましくは $30^{\circ}\text{C}$ — $80^{\circ}\text{C}$ の範囲内の温度でありうる。反応の期間は、1から24時間まで、好ましくは2から12時間までの範囲にありうる。式(I c)の化合物は、保護ヒドロキシアリールアルデヒドと式(I I I b)の化合物の間のウィッティング・ホーナー反応に、続いて二重結合の還元及び脱保護によって製造されうる。代わりに、式(I c)の化合物は、国際公開第WO 94/01420号に開示される手段にしたがって製造されうる。

#### 【0066】

経路(10)：一般式(I c) (式中、全ての記号は、先に定義されたとおりである)の化合物との、先に定義された一般式(I I I h)の化合物の反応は、ジシクロヘキシル尿素、のような適切なカップリング剤、 $\text{PPh}_3$  / DEAD及び同等物のようなトリアリールホスフィン／ジアルキルアザジカルボキシレートを用いて行われうる。反応は、THF、DME、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CHCl}_3$ 、トルエン、アセトニトリル、カルボテトラアルコライド及び同等物のような溶媒の存在下で行われうる。不活性雰囲気は、 $\text{N}_2$ 、Ar又はHeのような不活性気体によって維持されうる。反応は、DMAP、HOBTの存在下で遂げられ得て、

そしてそれらは、0.05から2までの当量、好ましくは0.25から1までの当量の範囲で使用されうる。反応温度は、0℃から100℃まで、好ましくは20℃から80℃までの範囲にある温度にありうる。反応の期間は、0.5から24時間まで、好ましくは6から12時間までの範囲に入りうる。

#### 【0067】

経路(11)：式(I)の化合物を生成するための、一般式(Ie)（式中、 $R^7$ は、未置換、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アシル、ヘテロ環、ヘテロアリール又はヘテロアラルキル基から選択される置換基を表し、Halは、Cl、Br又はIを表す）の化合物との、式(I)（式中、全ての記号は、先に定義されたとおりである）の化合物を表す式(Id)の化合物の反応は、THF、DMF、DMSO、DME及び同等物のような溶媒の存在下で行われうる。不活性雰囲気は、 $N_2$ 、Ar又はHeのような不活性気体によって維持されうる。反応は、KOH、NaOH、NaOMe、 $K^+ BuO^-$ 、NaH及び同等物のような塩基の存在下で遂げられうる。テトラアルキルアンモニウム・ハライド又はヒドロキシドのような相遷移触媒を使用しうる。反応温度は、20℃から150℃まで、好ましくは30℃から100℃までの範囲内の温度でありうる。反応の期間は、1から24時間まで、好ましくは2から12時間までの範囲にありうる。式(Id)の化合物は、式(I)（式中、 $R^7$ は、Hを表し、そしてYは、水素原子を表す）の化合物を表す。

#### 【0068】

経路(12)：式(IIIC)（式中、 $R^6$ は、水素であり、 $R^7$ 及び $R^8$ は、先に定義されるとおりである）の化合物との、先に定義された一般式(IIIA)の化合物の反応は、従来の条件下で行われうる。塩基は、重要でない。NaH、KH及び同等物のような金属ハイドライド、NaOMe、 $K^+ BuO^-$ 、NaOEt及び同等物のような金属アルコキシド、 $LiNH_2$ 、 $LiN(ipr)_2$ 及び同等物のような金属アミドのように、アルドール縮合反応のために正常に使用される任意の塩基を使用しうる。THF、エーテル、ジオキサンのような非

プロトン性溶媒を使用する。反応は、 $N_2$ 、 $Ar$ 又は $He$ のような不活性気体を使用することによって維持される不活性雰囲気で行うことができ、そして、反応は、無水条件下でいっそう有効である。 $-80^{\circ}C$ から $25^{\circ}C$ までの範囲にある温度を使用する。 $\beta$ -ヒドロキシアルドール生成物は、トリフルオロ酢酸のような酸の存在下でトリアルキル生理食塩水で処理することによるような、イオン性水素化技術により都合よく従来の方法を使用して脱水酸する。 $CH_2Cl_2$ のような溶媒を使用する。好ましくは、反応は、 $25^{\circ}C$ で進行する。高い温度は、反応が遅い場合に使用する。

#### 【0069】

経路(13)：一般式(I)の化合物を生成するための、式(I f) (式中、 $L^1$ は、ハロゲン原子、p-トルエンスルホネート、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート及び同等物のような脱離基、好ましくはハロゲン原子であり、そして全ての他の記号は、先に定義されるとおりである)の化合物との、一般式(I I I g) (式中、全ての記号は、先に定義されたとおりである)の化合物の反応は、DMSO、DMF、DME、THF、ジオキサン、エーテル及び同等物又はその混合物のような溶媒の存在下で行われうる。反応は、 $N_2$ 、 $Ar$ 又は $He$ のような不活性気体によって維持される不活性雰囲気で行うことができる。反応は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び同等物のようなアルカリ；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム及び同等物のようなアルカリ金属カルボネート；水素化ナトリウム、水素化カリウム及び同等物のようなアルカリ金属ハイドライド； $n$ -ブチルリチウムのような有機金属塩基；ソダミドのようなアルカリ金属アミド又はその混合物のような塩基の存在下で遂げられうる。塩基の量は、式(I I I g)の化合物の量に基づいて、1から5当量の範囲に、好ましくは塩基の量は、1から3当量の範囲でありうる。反応は、テトラアルキルアンモニウム・ハライド又はヒドロキシのような相遷移触媒の存在下で行われうる。反応は、 $0^{\circ}C$ から $150^{\circ}C$ までの範囲にある温度で、好ましくは $15^{\circ}C$ から $100^{\circ}C$ までの範囲にある温度で行いうる。反応の期間は、0.25から24時間まで、好ましくは0.25から12時間までの範囲に入りうる。

#### 【0070】

経路(14)：一般式(Ig) (式中、全ての記号は、先に定義されたとおりである)の化合物を、式(I) (式中、全ての記号は、先に定義されたとおりである)の化合物に変換するのは、塩基又は酸のいずれかの存在下で行い得るが、塩基又は酸の選択は、重要でない。ニトリルの酸への加水分解のために正常に使用される任意の塩基を使用でき、メタノール、エタノール、プロパノール及び同等物のような過剰のアルコール中で乾燥HClのような、ニトリルをエステルに加水分解するために正常に使用される水性溶媒又は任意の酸中でNaOH又はKOHのような金属ヒドロキシドが、使用されうる。反応は、0℃から使用される溶媒の還流温度までの範囲内の温度で、好ましくは25℃から使用される溶媒の還流温度までの範囲内にある温度で行われうる。反応の期間は、0.25から48時間の範囲に入りうる。

#### 【0071】

経路(15)：式(I)の化合物(ロジウムカルベノイド指向性挿入反応により)を生成するための、一般式(Ib) (式中、 $R^7$ は、水素を除いて先に定義されたとおりである)の化合物との、式(Ih) (式中、 $R^8$ は、水素を除いて先に定義されたとおりである)の化合物の反応は、酢酸ロジウム(II)のようなロジウム(II)塩の存在下で行われうる。反応は、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、エーテル、THF及び同等物又はその組合せのような溶媒の存在下で行われうるか、又は任意の温度で溶媒として $R^7OH$ の存在下で実施できる場合、それにより要求される生成物の形成が都合のよい速度で、一般に、その溶媒の還流温度のような上昇温度で供される。不活性雰囲気は、 $N_2$ 、Ar又はHeのような不活性気体を使用することによって維持されうる。反応の期間は、0.5から24時間まで、好ましくは0.5から6時間までの範囲に入りうる。

#### 【0072】

式(I) (式中、 $R^8$ は、水素原子を表す)の化合物は、従来の方法を使用して、式(I) (式中、 $R^8$ は、水素原子を除き先に定義される全ての基を表す)の化合物を加水分解することによって製造されうる。加水分解は、 $Na_2CO_3$ のような塩基及びメタノール、エタノール、及び同等物又はその混合物のような適切な溶媒の存在下で行われうる。反応は、20℃-40℃の範囲にある温度で

、好ましくは25℃-30℃で行われうる。反応時間は、2から12時間まで、好ましくは4から8時間までの範囲にありうる。

#### 【0073】

一般式(I) (式中、Yは、酸素を表し、そして $R^8$  は、水素原子又は低級アルコール基を表し、そして全て他の記号は、先に定義されたとおりである)の化合物は、式 $NHR^8R^{10}$  (式中、 $R^8$  及び $R^{10}$  は、先に定義されたとおりである)の適切なアミンとの反応により式(I) (式中、Yは、 $NR^{10}$  を表す)の化合物に変換されうる。代わりに、式(I) (式中、 $YR^8$  は、OHを表す)の化合物は、好ましくは $YR^8 = Cl$ の場合、塩化オキサリル、塩化チオニル及び同等物のような適切な試薬と反応させ、続いて式 $NHR^8R^{10}$  (式中、 $R^8$  及び $R^{10}$  は、先に定義されたとおりである)のアミンで処理することによって、酸ハライドに変換されうる。代わりに、混合無水物は、塩化アセチル、臭化アセチル、塩化ピバロイル、塩化ジクロロベンゾイル及び同等物のような酸ハライドで処理することによって、式(I) (式中、 $YR^8$  は、OHを表し、そして全て他の記号は、先に定義されたとおりである)の化合物から製造されうる。反応は、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン及び同等物のような適切な塩基の存在下で行われうる。 $CHCl_3$ 、 $CH_2Cl_2$ のようなハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン及び同等物のような炭化水素のような溶媒が使用しうる。反応は、-40℃から40℃まで、好ましくは0℃から20℃までの範囲にある温度で行われうる。そのように得られた酸ハライド又は混合無水物は、さらに、式 $NHR^8R^{10}$  (式中、 $R^8$  及び $R^{10}$  は、先に定義されたとおりである)の適切なアミンで処理されうる。

#### 【0074】

一般式(II Ia)の化合物の製造のためのプロセスは、国際出願第US98/10612号に記述されている。

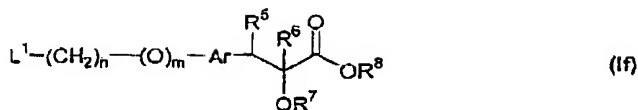
#### 【0075】

ここで使用する場合、語句ニートは、反応が、溶媒なしで行われることを意味する。

#### 【0076】

本発明の別の具体例で、式 (I f)

【化63】



(式中、A r は、未置換又は置換二価の単独又は融合芳香族又は複素環基を表す； $R^5$  は、水素原子、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル又は未置換又は置換アラルキル基を表すか、又は隣接基  $R^6$  と一緒に結合を形成する； $R^6$  は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル基、アシル又は未置換又は置換アラルキルを表すか、又は  $R^5$  は、 $R^6$  と一緒に結合を形成する； $R^7$  は、水素、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アシル、複素環、ヘテロアリール又はヘテロアラルキル基から選択される未置換又は置換基を表す； $R^8$  は、水素、又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール又はヘテロアラルキル基から選択される未置換又は置換基を表す；n は、1-4 の範囲にある整数である；m は、整数0 又は1 であり、そして $L^1$  は、ハロゲン原子、p-トルエンスルホネート、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート及び同等物のような脱離基、好ましくはハロゲン原子である)

の新規中間体、及びその製造の方法、及び $\beta$ -アリール- $\alpha$ -置換ヒドロキシアルカン酸の製造におけるその使用法が提供される。

【0077】

式 (I f) (式中、m=0、及び全ての記号は、先に定義されたとおりである) の化合物は、式 (I c)

【化64】



(式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  及び  $Ar$  は、先に定義されるとおりである)  
の化合物を、式 (I i)

【化65】



(式中、 $L^1$  及び  $L^2$  は、同じであっても、又は異なってもよく、そして  $C$ 、 $I$ 、 $Br$ 、 $I$ 、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、 $p$ -トールエンスルホネート及び同等物のような脱離基を表すか、又は  $L^2$  は、ヒドロキシ又は後に脱離基に変換されうる保護ヒドロキシ基をも表しうる； $n$  は、1-4 の範囲にある整数を表す)

の化合物と反応させることによって製造されうる。

【0078】

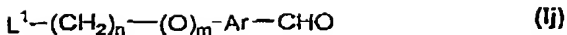
式 (I f) の化合物を生成するための、式 (I i) の化合物との、式 (I c) の化合物の反応は、THF、DMF、DMSO、DME 及び同等物又はその混合物のような溶媒の存在下で行われうる。その反応は、 $N_2$ 、 $Ar$  又は  $He$  のような不活性気体によって維持されうる不活性雰囲気で行われうる。反応は、 $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$  又は  $NaH$  又はその混合物のような塩基の存在下で遂げられうる。アセトンは、 $Na_2CO_3$  又は  $K_2CO_3$  が塩基として使用される場合に溶媒として使用されうる。反応温度は、 $20^\circ C$ — $120^\circ C$  の範囲、好ましくは  $30^\circ C$ — $80^\circ C$  の範囲にある温度でありうる。反応の期間は、1 から 24 時間まで、好ましくは 2 から 12 時間までの範囲でありうる。

【0079】

代わりに、式 (I f) の中間体は、式 (I j)

【化66】

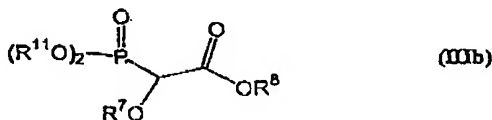




(式中、 $L^1$  は、C I、B r、I、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、p-トルエンスルホネート及び同等物のような脱離基を表し、そして全ての他の記号は、先に定義されるとおりである)

の化合物を、式 (I I I b)

【化67】



(式中、 $R^{11}$  は、低級アルキル基を表し、そして  $R^7$ 、 $R^8$  は、先に定義されるとおりである)

の化合物と反応させて、式 (I I I f) の化合物を得て、さらに還元されて、式 (I f) の化合物を得ることによって製造されうる。式 (I I I f) の化合物は、式 (I f) (式中、 $R^5$  及び  $R^6$  は、一緒に結合を表し、そして全て他の記号は、先に定義されたとおりである) の化合物を表す。

【0080】

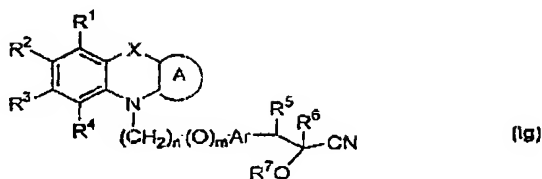
式 (I j) の化合物を、(I I I b) と反応させるのは、NaH、KH及び同等物のようなアルカリ金属ハライド、又は  $CH_3Li$ 、 $BuLi$  及び同等物のような有機リチウム、又は NaOMe、NaOEt、 $K^+BuO^+$  及び同等物又はその混合物のようなアルコキシドのような塩基の存在下で行われうる。その反応は、THF、ジオキサン、DMF、DMSO、DME及び同等物、又はその混合物のような溶媒の存在下で行われうる。HMPAは、共触媒として使用されうる。反応温度は、 $-78^{\circ}C$  から  $50^{\circ}C$  までの範囲にあり得て、好ましくは  $-10^{\circ}C$  から  $30^{\circ}C$  までの範囲内の温度にある。式 (I I I f) の化合物の反応は、気体水素、及び Pd/C、Rh/C、Pt/C、及び同等物のような触媒の存在下で行うことができる。触媒の混合物が、使用されうる。反応は、ジオキサン、アセ

トン、酢酸エチル、エタノール及び同等物のような溶媒の存在下でも行われうる。溶媒の特性は、重要ではない。大気圧と、80 p s i の間の圧力が、使用されうる。高圧は、反応時間を減少させるために使用されうる。触媒は、好ましくは5～10 % P d / C であり得て、そして使用される触媒の量は、1～50 % w / w の範囲にありうる。反応は、アルコール中のマグネシウム、又はアルコール中のアマルガンナトリウムのような金属溶媒還元を使用することによっても行われうる。

### 【0081】

本発明の別の具体例で、式 (I g)

### 【化68】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は、同じであるか、又は異なっていてよく、そして水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、又は未置換又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はその誘導体、又はスルホン酸又はその誘導体から選択される置換基を表す；X及びNを含む環に融合した環Aは、炭素原子を含む5～6員環構造を表し、そしてそれは、都合により、酸素、硫黄又は窒素原子から選択される1つ又はそれ以上の異種原子を含むことができ、そし

てそれは、都合により置換されうる；環Aは、飽和であるか、又は1つ又はそれ以上の二重結合を含みうるか、又は芳香族でありうる；Xは、酸素、硫黄又はN<sup>9</sup>（式中、R<sup>9</sup>は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル又はアラルコキシカルボニル基である）から選択される異種原子を表す；Arは、未置換又は置換二価単又は融合芳香族又は複素環基を表す；R<sup>5</sup>は、水素原子、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル又は未置換又は置換アラルキル基を表すか、又は隣接基R<sup>6</sup>と一緒に結合を形成する；R<sup>6</sup>は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル基、アシル又は未置換又は置換アラルキルを表すか、又はR<sup>6</sup>は、R<sup>5</sup>と一緒に結合を形成する；R<sup>7</sup>は、水素、又は未置換又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アシル、複素環、ヘテロアリール又はヘテロアラルキル基から選択される置換基を表す；nは、1～4の範囲にある整数であり、そしてmは、整数0又は1である）

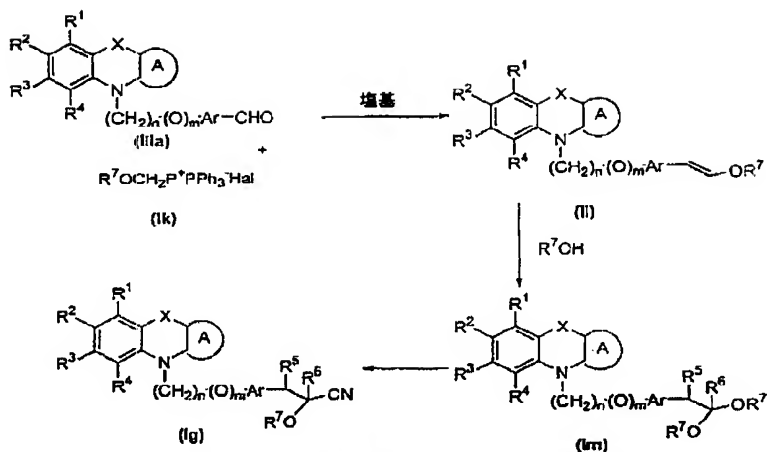
の新規中間体、その製造の方法、及びβ-アリール-α置換ヒドロキシアルカン酸の製造におけるその使用法の提供がある。

#### 【0082】

式(Ig)（式中、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、各々、水素原子を表し、そして全ての記号は、先に定義されたとおりである）の化合物は、模式図-I IIに概説される方法により製造される。

#### 【0083】

#### 【化69】



模式図Ⅲ

## 模式図－ⅠⅠⅠ

式（ⅠⅠⅠa）（式中、全ての記号は、先に定義されたとおりである）の化合物を、式（Ⅰk）（式中、 $\text{R}^7$  は、水素を除き先に定義されたとおりであり、そしてHalは、Cl、Br又はIのようなハロゲン原子を表す）の化合物と反応させて、式（ⅠⅠ）の化合物を生成することは、塩基の存在下で常套の条件下で行われうる。塩基は重要ではない。NaH又はKHのようなアルカリ金属ヒドライド； $\text{NaOMe}$ 、 $\text{K}^+ \text{BuO}^-$  又は $\text{NaOEt}$ のような金属アルコキシド； $\text{LiNH}_2$  又は $\text{LiN}(\text{iPr})_2$ のような金属アミドのようなウィティング反応のために使用される任意の塩基が、使用されうる。THF、DMSO、ジオキサン、DME及び同等物のような非プロトン性溶媒は、使用されうる。溶媒の混合物が、使用されうる。HMPAは、共触媒として使用されうる。アルゴンのような不活性雰囲気を使用され得て、そして反応は、無水条件下でいっそう有効である。−80℃から100℃までの範囲にある温度が使用されうる。

## 【0084】

式 $\text{R}^7\text{OH}$ （式中、 $\text{R}^7$  は、未置換又はp-トルエンスルホン酸のような無水強酸の存在下、無水条件下でアルキル、シクロアルキル、アリール、アラールキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ア

ルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アシル、複素環、ヘテロアリール又はヘテロアラルキル基から選択される置換基を表す) のアルコールで処理することによって、式 (I i) (式中、全ての記号は、先に定義されたとおりであり、そして  $R^7$  は、水素を除き先に定義されたとおりである) の化合物を、式 (I m) (式中、 $R^5$  及び  $R^6$  は、水素原子を表し、そして全ての他の記号は、先に定義されたとおりである) の化合物に変換せらる。

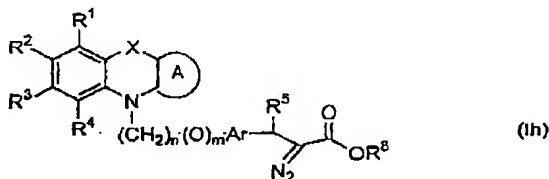
#### 【0085】

トリメチルシリルシアニドのようなトリアルキルシリルシアニドでの処理により、上に定義された式 (I m) の化合物は、式 (I g) (式中、 $R^5$  及び  $R^6$  は、水素原子を表し、 $R^7$  は、水素を除き先に定義されたとおりであり、そして全ての他の記号は、先に定義されたとおりである) の化合物を生成する。

#### 【0086】

本発明のさらに別の具体例では、式 (I h)

#### 【化70】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は、同じであるか、又は異なっていてよく、そして水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、又は未置換又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アラルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラ

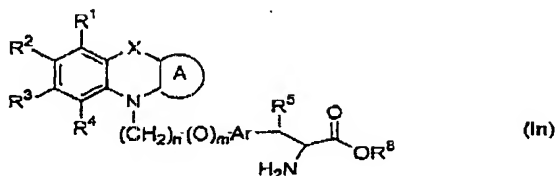
ルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はその誘導体、又はスルホン酸又はその誘導体から選択される置換基を表す；X及びNを含む環に融合した環Aは、炭素原子を含む5～6員環構造を表し、そしてそれは、都合により、酸素、硫黄又は窒素原子から選択される1つ又はそれ以上の異種原子を含むことができ、そしてそれは、都合により置換されうる；環Aは、飽和であるか、又は1つ又はそれ以上の二重結合を含みうるか、又は芳香族でありうる；Xは、酸素、硫黄又はN<sup>9</sup>（式中、R<sup>9</sup>は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル又はアラルコキシカルボニル基である）から選択される異種原子を表す；Arは、未置換又は置換二価単又は融合芳香族又は複素環基を表す；R<sup>5</sup>は、水素原子、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル又は未置換又は置換アラルキル基を表すか、又は隣接基R<sup>6</sup>と一緒に結合を形成する；R<sup>6</sup>は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル基、アシル又は未置換又は置換アラルキルを表すか、又はR<sup>6</sup>は、R<sup>5</sup>と一緒に結合を形成する；R<sup>8</sup>は、水素、又は未置換又はアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール又はヘテロアラルキル基から選択される置換基を表す；nは、1～4の範囲にある整数であり、そしてmは、整数0又は1である）

の新規中間体、及びその製造の方法、及びβ-アリール-α置換ヒドロキシアルカン酸の製造におけるその使用法の提供がある。

#### 【0087】

式（Ih）（式中、全ての記号は、先に定義されたとおりである）の化合物は、式（In）（式中、全ての記号は、先に定義されたとおりである）

#### 【化71】



の化合物を、適切なジアゾ化剤と反応させることによって製造されうる。

## 【0088】

ジアゾ化反応は、常套の条件下でありうる。適切なジアゾ化剤は、イソアミルニトリルのようなアルキルニトリルである。反応は、THF、ジオキサン、エーテル、ベンゼン及び同等物又はその組合せのような溶媒の存在下で行われうる。−50℃から80℃までの範囲にある温度が使用されうる。反応は、N<sub>2</sub>、Ar又はHeのような不活性気体を使用することによって維持されうる不活性雰囲気で行われうる。反応の期間は、1から24時間まで、好ましくは1から12時間の範囲にありうる。

## 【0089】

式(I n)の化合物は、(I I I e) (式中、全ての記号は、先に定義されたとおりである)と、式(I o)

## 【化72】



(式中、R<sup>6</sup> は、水素原子であり、そして全ての他の記号は、先に定義されたとおりである)

の間の反応によって製造されうる。

## 【0090】

式(I I I e) (式中、全ての記号は、先に定義されたとおりである)の化合物と、式(I o) (式中、全ての記号は、先に定義されたとおりである)の化合物との反応は、THF、DMF、DMSO、DME及び同等物又はその混合物のような溶媒の存在下で行われうる。反応は、N<sub>2</sub>、Ar又はHeのような不活性気体を使用することによって維持されうる不活性雰囲気で行われうる。反応は、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>又はNaH又はその混合物のような塩基の存在下で遂げられうる。アセトンは、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>又はNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>が塩基として使用される場合に溶媒として使用されうる。反応温度は、20℃−120℃の範囲、好ましくは30℃〜80℃の範囲にある温度でありうる。反応の期間は、1から24時

間まで、好ましくは2から12時間までの範囲でありうる。

#### 【0091】

医薬上許容しうる塩は、エーテル、THF、メタノール、t-ブタノール、ジオキサン、イソプロピル、エタノールなどのような溶媒中で、式(1)の化合物を、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、カリウムt-ブトキシド、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム及び同等物のような1から4当量の塩基と反応させることによって製造される。溶媒の混合物が使用されうる。ジエタノールアミン、塩素及び同等物のような有機塩基；アルキルフェニルアミン、フェニルグリシノール及び同等物のようなキラル塩基；リシン、アルギニン、グアニン、及び同等物のような天然アミノ酸；D-異性体又は置換アミノ酸のような人工のアミノ酸；アンモニウム又は置換アンモニウム塩及びアルミニウム塩も使用されうる。代わりに、使用可能である場所で酸付加塩は、酢酸エチル、エーテル、アルコール、THF、ジオキサンなどのような溶媒中で、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、クエン酸、マレイン酸、サリチル酸、ヒドロキシナフト酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、コハク酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、酒石酸、及び同等物のような酸で処理することによって製造される。溶媒の混合物も使用されうる。

#### 【0092】

本発明の化合物形成部分の立体異性体は、可能であるところはどこでもその方法で、それらの単独エナンチオマー形態で反応物を使用することにより、又はそれらの単独エナンチオマー形態中に試薬又は触媒の存在下で反応を行うことにより、又は常套の方法により立体異性体の混合物を分割させることにより製造されうる。好ましい方法のいくつかとしては、微生物分解の使用、使用できるところはどこでもマンデリン酸、カンファースルホン酸、酒石酸、乳酸及び同等物のようなキラル酸、又はブルシン、シンコナルカロイド、及びそれらの誘導体及び同等物のようなキラル塩基で形成されたジアステレオマー塩を分割することが挙げられる。一般に使用される方法は、Jacquesら、「エナンチオマー、ラセミ体及び分割 (Enantiomer, Racemates and Reso



lution)」（ウィリー・インターサイエンス (Wiley Interscience)、1981年)によりまとめられている。いっそう特別には、式 (I) (式中、 $YR^9$  は、OHを表す) の化合物は、キラル性アミン、アミノ酸、アミノ酸から誘導されるアミノアルコールで処理することによって、1:1混合のジアステレオマー性アミドに変換されうる；酸をアミドに変換するために、常套の反応条件が使用しうる；ジアステレオマーは、分画結晶化又はクロマトグラフィーのいずれかにより分離することができ、そして式 (I) の化合物の立体異性体は、純粋なジアステレオマーアミドを加水分解することによって製造されうる。

#### 【0093】

本発明の一部を形成する種々の多型の一般式 (I) の化合物は、様々の条件下で式 (I) の化合物の結晶化によって製造されうる。例えば、再結晶化；様々な温度での結晶化；非常に早いものから、非常にゆっくりとした冷却までの範囲に入る種々の態様の冷却のために一般に使用される異なる溶媒、又はそれらの混合物を使用することである。多型は、化合物を加熱又は溶融し、続いて徐々に又は急速に冷却することによっても得られる。多型の存在は、固相プローブnmrf分光法、ir分光法、示差走査熱量測定法、粉末X線回析又はこのような他の技術によって測定されうる。

#### 【0094】

本発明は、通常の医薬上使用される担体、希釈剤及び同等物と組合せて、上に定義されるとおりの一般式 (I) の化合物、それらの誘導體、それらの類縁体、それらの互変異形態、それらの立体異性体、それらの多型、それらの医薬上許容しうる塩又はそれらの医薬上許容しうる溶媒和物を含み、高血圧、冠状心臓疾患、アテローム性動脈硬化、発作、末梢血管疾病のような疾病及び関連の障害の治療及び／又は予防に有用な医薬組成物を提供する。これらの化合物は、家族性高コレステロール血症、高脂血症、アテローム発生の脂質タンパク質の低下、VLDL及びLDLの治療のために有用である。本発明の化合物は、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、過敏性腎硬化症、腎症を含めた特定の腎臓疾病の治療に有用である可能性がある。一般式 (I) の化合物は、インシュリン耐性

(ⅠⅠ型糖尿病)、レプチン耐性、損傷を受けたグルコース寛容、異常脂血症；高血圧、肥満、インシュリン耐性、冠状心臓疾患、及び他の心臓血管障害のようなX症候群に関連した障害の治療／予防にも有用である。これらの化合物は、炎症剤として痴呆での同種の機能を改善し、糖尿病の合併症；上皮細胞の活性化、乾癬、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）、炎症性大腸疾病、骨粗鬆症、筋緊張性ジストロフィー、膵炎、網膜症、動脈硬化、色腫に関連した障害を治療し、そして癌の治療のため、アルドースレダクターゼ阻害剤としても有用である可能性がある。本発明の化合物は、1つ又はそれ以上のHMG CoAレダクターゼ阻害剤；繊維性酸誘導体、ニコチン酸、コレステラミン、コレステロール、プロブコール又はそれらの組み合わせのような低脂血症／低脂質タンパク血症剤と組合せて／に付随して上記疾病の治療及び／又は予防に有用である。HMG CoAレダクターゼ阻害剤、低脂血症／低脂質タンパク血症剤と組合せて本発明の化合物は、一緒に、又は相互作用的に作用するこのような期間内で投与されうる。HMG CoAレダクターゼ阻害剤は、ロバスタチン、プロバスタチン、シムバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン及びそれらの類縁体のような高脂血症の治療又は予防に使用されるものから選択されうる。適切な繊維性酸誘導体は、ゲムフィブロジル、クロフィブレート、フェノフィブレート、シプロフィブレート、ベンザフィブレート及びそれらの類縁体でありうる。

#### 【0095】

本発明は、上に定義されたとおりの一般式（Ⅰ）の化合物、それらの誘導体、それらの互異性形態、それらの立体異性体、それらの多型、それらの医薬上許容しうる塩又はそれらの医薬上許容しうる溶媒和物、及び1つ又はそれ以上のHMG CoAレダクターゼ阻害剤；繊維性酸誘導体、ニコチン酸、コレステラミン、コレステロール、プロブコールのような低脂血症／低脂質タンパク血症剤を、通常の医薬上使用される担体、希釈剤及び同等物と組合せて含有する医薬組成物をも提供する。

#### 【0096】

医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、粉末、シロップ、溶液、懸濁液及び同等物のような正常に使用される形態であり得て、適切な固形又は液体担体又は希釈剤

で、又は注射用溶液又は懸濁液を形成するために適切な滅菌媒体中に風味剤、甘味剤などを含有しうる。このような組成物は、一般に、1から20重量%まで、好ましくは1から10重量%までの有効化合物を含有し、組成物の残りは、医薬上許容しうる担体、希釈剤又は溶媒である。

#### 【0097】

適切な医薬上許容しうる担体としては、好ましくは系フィラー又は希釈剤及び滅菌水性又は有機溶液が挙げられる。有効化合物は、上に記述されたとおりの範囲で所望の投与を供するのに十分な量で、このような医薬組成物中に存在する。したがって、経口投与については、組成物は、カプセル、錠剤、粉末、シロップ、溶液、懸濁液及び同等物を形成するのに適切な固形又は液体担体又は希釈剤と組合せうる。医薬組成物は、所望であれば、風味剤、甘味剤、賦形剤及び同等物のような追加の成分を含有しうる。非経口投与については、化合物は、滅菌の水性又は有機媒体と組合わせて、注射用溶液又は懸濁液を形成することができる。例えば、ゴマ又は落花生油、水性プロピレングリコール及び同等物中の溶液を、化合物の基剤と共に水溶解性医薬上許容しうる酸付加塩の水性溶液と同様に使用できる。その後、この方法で製造された注射用溶液は、静脈内に、腹腔内に、皮下に、又は筋肉内に投与でき、そして筋肉内投与は、ヒトでは好ましい。

#### 【0098】

上に定義されたとおりの式(1)の化合物は、ヒトを含めた哺乳類に、経口又は非経口経路を介して医療機関で投与される。経口経路による投与が、いっそう都合よく、そして注射の痛感及び痒みの可能性を除きつつ好ましい。しかし、患者が、医薬品を飲み込めないか、又は経口投与に続く吸収が疾病又は他の異常性により損傷を受けている環境では、薬剤は、非経口で投与されるのが必須である。いずれかの経路により、投与量は、単回で、又は分割用量で投与される一日当たり約0.01から約100mg/kg対象の体重、又は好ましくは一日当たり約0.01から約30mg/kg体重の範囲内である。しかし、治療されるべき個々の対象に最適な投与量は、治療に起因する個人によって決定され、一般に少量の用量が最初に、その後、最も適した投与量を決定する増加態様で投与される。

## 【0099】

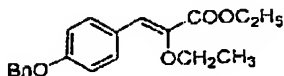
本発明は、下に示された実施例で詳細に説明され、そしてそれは、例示として提供され、したがって本発明の範囲を限定すると解釈されるべきでない。

## 【0100】

## 製造例 1

エチル・(E/Z) - 3 - [4 - ベンジルオキシフェニル] - 2 - エトキシプロペノエート：

## 【化73】



乾燥テトラヒドロフラン (10 mL) 中の Grell 及び Machleidt の方法：Annalen. Chemie、1996、699、53 により製造されたトリメチル-2-エトキシホスホノアセテート (3.53 g、13.2 ミリモル) の溶液を、窒素雰囲気下で、乾燥テトラヒドロフラン (5 mL) 中の水素化ナトリウム (油中 60% 分散) (0.62 g、25.94 ミリモル) の攪拌氷冷懸濁液にゆっくりと添加した。混合液を、0℃で、30 分間攪拌してから、乾燥テトラヒドロフラン (20 mL) 中の 4-ベンジルオキシベンズアルデヒド (2.5 g、11.79 ミリモル) を添加した。混合液を、室温まで加温させ、そしてその温度でさらに 20 時間攪拌させた。溶媒を蒸散させ、水 (100 mL) を添加し、そして酢酸エチル (2×75 mL) で抽出させた。合せた有機抽出物を、水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、そして溶媒を、減圧下で蒸散させた。残渣を、溶出剤として酢酸エチル及び pet. エーテル (2:8) の混合液を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (3.84 g、定量的) を油状物として得た。生成物の <sup>1</sup>H NMR は、(76:24 = Z:E) 混合のゲノム異性体 (R. A. Aitken 及び G. L. Thom、Synthesis、1989、958) を示唆する。

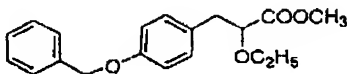
## 【0101】

<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.25-1.50(複合, 6H), 3.85-4.03(複合, 2H), 4.28(q, J=7.0Hz, 2H), 5.05, 5.09(2s, 2H, ベンジルオキシ CH<sub>2</sub>), 6.08(s, 0.24Hz, オレフィンプロトンのE異性体), 6.85-6.90(複合, 2H), 6.99(s, 0.76H, Z異性体) 7.33-7.45(複合, 5H), 7.75(d, J=8.72Hz, 2H).

## 製造例2

メチル・3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-エトキシプロパノエート  
:

## 【化74】



乾燥メタノール(40 mL)中のエチル・(E/Z)-3-[4-ベンジルオキシフェニル]-2-エトキシプロパノエート(製造例1で得られた3.84 g、11.79ミリモル)及びマグネシウム粉(5.09 g、0.21モル)の混合物を、25℃で、1時間攪拌した。水(80 mL)を添加し、そして溶液のpHを、2N塩酸で6.5~7.5に調整した。溶液を、酢酸エチル(3×75 mL)で抽出した。有機層を、水(50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過した。溶媒を減圧下で蒸散させて、標記化合物(3.7 g、定量的収量)を油状物として得た。

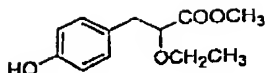
## 【0102】

<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.16(t, J=6.97Hz, 3H), 2.95(d, J=6.55Hz, 2H), 3.30-3.38(複合, 1H), 3.55-3.67(複合, 1H), 3.69(s, 3H), 3.99(t, J=6.64Hz, 1H), 5.04(s, 2H), 6.89(d, J=8.63Hz, 2H), 7.15(d, J=8.62Hz, 2H), 7.31-7.41(複合, 5H).

## 製造例3

メチル・3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-エトキシプロパノエート:

## 【化75】



酢酸エチル（50 mL）中のメチル・3-（4-ベンジルオキシフェニル）-2-エトキシプロパノエート（3.7 g、11.78ミリモル；製造例2で得た）及び10% Pd-C（0.37 g）の懸濁液を、25℃で、60 psi 水素圧下で、24時間攪拌した。触媒を濾過し、そして溶媒を、減圧下で蒸散させた。残渣を、溶出剤として酢酸エチル及びpet. エーテル（2：8）の混合液を用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけて、標記化合物（2.2 g、84%）を油状物として得た。

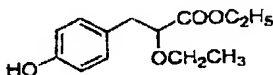
#### 【0103】

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.21(t, J=6.97Hz, 3H), 2.99(d, J=6.37Hz, 2H), 3.32-3.49(複合, 1H), 3.57-3.65(複合, 1H), 3.76(s, 3H), 4.05(t, J=6.64Hz, 1H), 5.19-5.40(bs, 1H, D<sub>2</sub>O 交換性), 6.80(d, J=8.44Hz, 2H), 7.14(d, J=8.39Hz, 2H).

#### 製造例4

エチル・3-（4-ヒドロキシフェニル）-2-エトキシプロパノエート：

#### 【化76】



標記化合物（1.73 g、61%）を、製造例3に記述された水素化手段によって、製造例1で得られたエチル・（E/Z）-3-（4-ベンジルオキシフェニル）-2-エトキシプロパノエート（3.85 g、11.80ミリモル）から無色油状物として製造した。

#### 【0104】

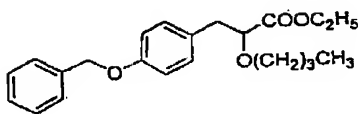
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.12-1.29(複合, 6H), 2.93(d, J=6.55Hz, 2H), 3.

28-3.45(複合, 1H), 3.51-3.68(複合, 1H), 3.98(t, J=6.55Hz, 1H), 4.16(q, J=7.15Hz, 2H), 5.40(s, 1H, D<sub>2</sub>O 交換性), 6.73(d, J=8.39Hz, 2H), 7.08(d, J=8.53Hz, 2H).

#### 製造例 5

エチル・3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブトキシプロパノエート  
:

【化77】



乾燥ジメチルホルムアミド(5 mL)中のエチル・3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシプロパノエート(5.0 g、16.6ミリモル)(文献:第WO95/18125号で記述されるのと同様の手段で製造された)の溶液を、0℃で、乾燥ジメチルホルムアミド(3 mL)中の水素化ナトリウム(0.1 g、41.6ミリモル)(油中60%分散)の懸濁液に添加し、そして1時間攪拌した。上の反応混合液に、臭化n-ブチル(3.4 g、24.0ミリモル)を、0℃で添加し、そして攪拌を、約25℃で10時間継続させた。水(30 mL)を添加し、そして酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。合せた酢酸エチル層を、水(50 mL)、ブライン(25 mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、そして溶媒を蒸散させた。残渣を、溶出剤として酢酸エチル及びpet. エーテル(1:9)の混合液を用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけて、標記化合物(0.7 g、20%)を油状物として得た。

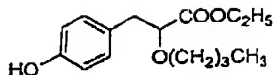
【0105】

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 0.85(t, J=7.38Hz, 3H), 1.18-1.40(複合, 5H), 1.49-1.58(複合, 2H), 2.94(d, J=6.74Hz, 2H), 3.20-3.33(複合, 1H), 3.46-3.61(複合, 1H), 3.94(t, J=6.37Hz, 1H), 4.16(q, J=7.0Hz, 2H), 5.04(s, 2H), 6.89(d, J=8.5Hz, 2H), 7.15(d, J=8.48Hz, 2H), 7.30-7.44(複合, 5H).

#### 製造例 6

エチル・3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブトキシプロパノエート:

【化78】



標記化合物(0.475g、75%)を、製造例3に記述されたものと類似の手段によって、製造例5で得られたエチル・3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブトキシプロパノエート(0.85g、2.38ミリモル)から油状物として製造した。

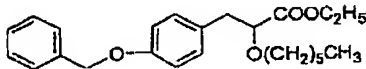
【0106】

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 0.85(t, J=7.24Hz, 3H), 1.19-1.38(複合, 5H), 1.44-1.58(複合, 2H), 2.94(d, J=6.55Hz, 2H), 3.21-3.32(複合, 1H), 3.49-3.62(複合, 1H), 3.94(t, J=6.88Hz, 1H), 4.16(q, J=7.1Hz, 2H), 4.99(s, 1H, D<sub>2</sub>O交換性), 6.73(d, J=8.53Hz, 2H), 7.09(d, J=8.44Hz, 2H).

製造例7

エチル・3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヘキシロキシプロパノエート:

【化79】



標記化合物(1.2g、22%)を、製造例5に記述されたものと類似の手段によって、エチル・3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシプロパノエート(4.2g、14.0ミリモル)及び1-ブロモヘキサン(3.4g、21.0ミリモル)から油状物として製造した。

【0107】

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 0.86(t, J=5.9Hz, 3H), 1.18-1.37(複合, 7H), 1.45

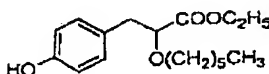


-1.66(複合, 4H), 2.94(d, J=6.55Hz, 2H), 3.22-3.33(複合, 1H), 3.52-3.64(複合, 1H), 3.94(t, J=6.9Hz, 1H), 4.16(q, J=7.06Hz, 2H), 5.03(s, 2H), 6.89(d, J=8.63Hz, 2H), 7.15(d, J=8.63Hz, 2H), 7.31-7.44(複合, 5H).

#### 製造例 8

エチル・3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ヘキシルオキシプロパノエート:

【化80】



標記化合物 (0.7 g, 76%) を、製造例 3 に記述されたものと類似の手段によって、製造例 7 で得たエチル・3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシプロパノエート (1.2 g, 3.1 ミリモル) から油状物として製造した。

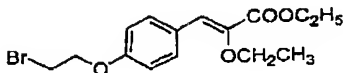
【0108】

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 0.85(t, J=5.81Hz, 3H), 1.19-1.39(複合, 7H), 1.48-1.68(複合, 4H), 2.92(d, J=6.74Hz, 2H), 3.18-3.39(複合, 1H), 3.48-3.62(複合, 1H), 3.93(t, J=7.0Hz, 1H), 4.16(q, J=7.06Hz, 2H), 4.85(s, 1H, D<sub>2</sub>O 交換性), 6.73(d, J=8.53Hz, 2H), 7.10(d, J=8.31Hz, 2H).

#### 製造例 9

エチル・(E/Z)-3-[4-(2-ブロモエトキシ)フェニル]-2-エトキシプロペノエート:

【化81】



標記化合物 (4.0 g, 66%) を、製造例 1 に記述されたものと類似の手段

によって、4-(2-ブロモエトキシ)ベンズアルデヒド(4.0 g、17.4ミリモル)及びトリエチル-2-エトキシホスホノアセテート(5.61 g、20.89ミリモル)から得られるE-Z異性体( $^1\text{H}$  NMRによって測定されたとおり)の45:55比での油状物として製造された。

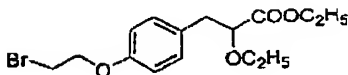
【0109】

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1.17および1.42(6H, EおよびZトリプレット, 異性体- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ および $\text{OCH}_2-\text{CH}_3$ ), 3.62-3.72(複合, 2H), 3.90-4.28(複合, 2H), 4.30-4.37(複合, 4H), 6.09(s, 0.45H, E異性体のオレフィンプロトン), 6.85および6.92(2H, dおよびd,  $J=8.67\text{Hz}$ および $8.7\text{Hz}$ ), 6.98(s, 0.55H, オレフィンプロトンのZ異性体), 7.16および7.78(d, およびd, 合体 2H,  $J=8.63\text{Hz}$ および $8.72\text{Hz}$ )

製造例 10

エチル・3-[4-(2-ブロモエトキシ)フェニル]-2-エトキシプロパノエート:

【化82】



標記化合物(4.0 g、80%)を、製造例3に記述されたものと類似の手段によって、溶媒としてジオキサン中の $\text{H}_2$  / 10% Pd-C (4 g)を用いて、製造例9で得たエチル・(E/Z)-3-[4-(2-ブロモエトキシ)フェニル]-2-エトキシプロパノエート(5.0 g、14.5ミリモル)から無色油状物として製造した。

【0110】

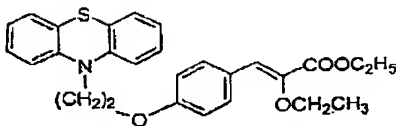
$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1.12-1.30(複合, 6H), 2.95(d,  $J=6.64\text{Hz}$ , 2H), 3.25-3.45(複合, 1H), 3.56-3.68(複合, 3H), 3.96(t,  $J=6.65\text{Hz}$ , 1H), 4.16(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.27(t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 6.81(d,  $J=8.67\text{Hz}$ , 2H), 7.16(d,  $J=8.63\text{Hz}$ , 2H)。

## 【0111】

## 実施例1

エチル・(E/Z) - 3 - [4 - [2 - (フェノチアジン - 10 - イル) エトキシ] フェニル] - 2 - エトキシプロペノエート :

## 【化83】



標記化合物を、製造例1に記述されたものと類似の手段によって、4 - [2 - (フェノチアジン - 10 - イル) エトキシ] ベンズアルデヒド (1.08 g、3.11ミリモル) 及びトリエチル - 2 - エトキシホスホノアセテート (W. Grell及びMachleidt, Annalen chemie, 1966年、699、53) (1.0 g、3.73ミリモル) からシロップ液体として、1 : 1のE : Z異性体 (1.46 g、定量的) として得た。

## 【0112】

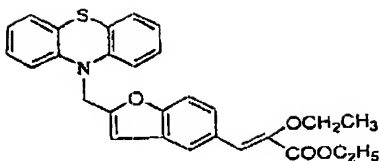
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.15-1.43(複合, 6H), 3.89-4.03(複合, 2H), 4.11-4.17(複合, 2H), 4.30, 4.33(合体, 4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-シングレット), 6.07(s, 0.5H, E異性体のオレフィンプロトン), 6.80-7.10(複合, 6.5H), 7.14-7.20(複合, 4H), 7.73(d, J=8.39Hz, 2H)。

## 【0113】

## 実施例2

エチル・(E/Z) - 3 - [2 - (フェノチアジン - 10 - イル) メチルベンゾフラン - 5 - イル] - 2 - エトキシプロペノエート :

## 【化84】



標記化合物を、製造例1に記述されたものと類似の手段によって、5-フロミル-2-(フェノチアジン-10-イル)メチルベンゾフラン(1.14g、3.2ミリモル)から無水液体として、E:Z異性体(38:62) ( $^1\text{H}$  NMRによって測定されたとおり)(1.5g、100%)として得た。

#### 【0114】

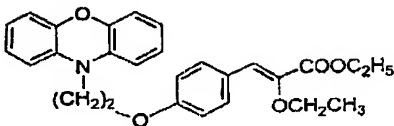
$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1.23-1.45(複合, 6H), 3.55-3.78(複合, 1H), 3.88-4.19(複合, 1H), 4.22-4.35(複合, 2H), 5.14(s, 2H), 6.18(s, 0.38H, E異性体のオレフィンプロトン), 6.47および6.54(合体, 1H), 6.78-7.12(複合, 8.62H), 7.37-7.48(複合, 1H), 7.71(d,  $J=7.57\text{Hz}$ , 1H), 7.95(s, 1H)。

#### 【0115】

#### 実施例3

エチル・(E/Z)-3-[4-[2-(フェノチアジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロペノエート:

#### 【化85】



標記化合物(14.4g、76%)を、製造例1に記述されたものと類似の手段によって、4-[2-(フェノチアジン-10-イル)エトキシ]ベンズアルデヒド(14.0g、42.3ミリモル)から白色固形物としてE:Z異性体(36:64) ( $^1\text{H}$  NMRによって測定されたとおり)として得た。融点: 110-112℃。

## 【0116】

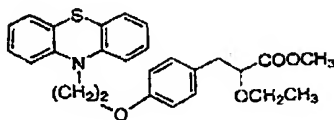
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.16および1.38(合体, 6H, 異性体 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> トリプレット信号), 3.89-4.05(複合, 4H), 4.14-4.31(複合, 4H), 6.06(s, 0.36H, E異性体のオレフィンプロトン), 6.66-6.95(複合, 10.64H), 7.75(d, J=8.76Hz, 2H)。

## 【0117】

## 実施例4

(±) メチル・3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-エトキシプロパノエート:

## 【化86】



標記化合物 (1.3 g, 94%) を、製造例2に記述されたものと類似の手段によって、実施例1から得られたエチル・(E/Z)-3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-エトキシプロパノエート (1.43 g, 3.10ミリモル) から粘着性液体として製造した。

## 【0118】

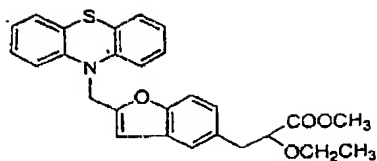
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.15(t, J=7.00Hz, 3H), 2.93(d, J=6.64 Hz, 2H), 3.33-3.42(複合, 1H), 3.52-3.63(複合, 1H), 3.69(s, 3H), 3.97(t, J=6.20Hz, 1H), 4.29(s, 4H), 6.81(d, J=8.62Hz, 2H), 6.92-6.96(複合, 4H), 7.12-7.22(複合, 6H)。

## 【0119】

## 実施例5

(±) メチル・3- [2- (フェノチアジン-10-イル) メチルベンゾフラン-5-イル] -2-エトキシプロパノエート:

## 【化87】



標記化合物（１．０ｇ、６８％）を、製造例２に記述されたものと類似の手段によって、実施例２で得られたエチル・（Ｅ／Ｚ）－３－〔２－（フェノチアジン－１０－イル）メチルベンゾフラン－５－イル〕－２－エトキシプロパノエート（１．５ｇ、３．０ミリモル）から粘着物として製造した。

#### 【０１２０】

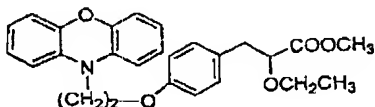
<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.16(t, J=7.00Hz, 3H), 3.07(d, J=6.55Hz, 2H), 3.30-3.49(複合, 1H), 3.56-3.68(複合, 1H), 3.70(s, 3H), 4.05(t, J=6.3Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 6.48(s, 1H), 6.79-7.48(複合, 11H)。

#### 【０１２１】

##### 実施例６

（±）メチル・３－〔４－〔２－（フェノチアジン－１０－イル）エトキシフェニル〕－２－エトキシプロパノエート：

#### 【化８８】



##### 方法Ａ

標記化合物（０．６８ｇ、５２％）を、製造例２に記述されたものと類似の手段によって、実施例３で得られたエチル・（Ｅ／Ｚ）－３－〔４－〔２－（フェノキサジン－１０－イル）エトキシ〕フェニル〕－２－エトキシプロパノエート（１．３ｇ、２．９ミリモル）から白色固形物として製造した。融点：８８－９０℃。

#### 【０１２２】

$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1.16(t,  $J=6.92\text{Hz}$ , 3H), 2.96(d,  $J=6.64\text{Hz}$ , 2H), 3.22-3.40(複合, 1H), 3.51-3.66(複合, 1H), 3.68(s, 3H), 4.00(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 4.18(複合, 4H), 6.55-6.89(複合, 10H), 7.12(d,  $J=8.63\text{Hz}$ , 2H).

#### 方法B

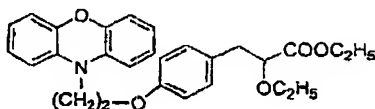
乾燥ジメチルホルムアミド(20 mL)中の2-(フェノキサジン-10-イル)エチル・メタンスルホネート(1.75 g、5.0ミリモル)、製造法3で得たメチル・3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-エトキシプロパノエート(1.5 g、0.68ミリモル)、及び炭酸カリウム(3.16 g)の混合物を、12時間、80℃で攪拌した。反応混合液を、室温(約25℃)に冷却した。水(30 mL)を添加し、そして酢酸エチル(2×50 mL)で抽出させた。合せた有機抽出物を、水(50 mL)で洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、そして蒸散させた。残渣を、酢酸エチル及びpet. エーテル(1:9)の混合液を用いてクロマトグラフィーにかけて、標記化合物(1.15 g、47%)を白色固形物として得た。融点89-90℃。 $^1\text{H NMR}$ データは、所望の生成物に一致する(上記参照)。

#### 【0123】

##### 実施例7

(±)エチル・3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパノエート:

#### 【化89】



#### 方法A

ジオキサン(50 mL)中の実施例3で得られたエチル・(E/Z)-3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパノエート(1.0 g、2.24ミリモル)の溶液に、10%Pd-C(0.25 g)を添加し、そして60 psi水素圧下で、24時間、25℃で攪拌

した。この時の終わりに、反応混合液を濾過し、そして溶媒を減圧下で蒸散させた。残渣を、pet. エーテルで粉碎して、標記化合物（0.96 g、96%）を、白色固形物として得た。融点：51～53℃。

#### 【0124】

<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.12-1.27(複合, 6H), 2.94(d, J=6.31Hz, 2H), 3.26-3.41(複合, 1H), 3.52-3.75(複合, 1H), 3.96(t, J=6.64Hz, 2H), 4.10-4.28(複合, 5H), 6.55-6.92(複合, 10H), 7.16(d, J=8.39Hz, 2H).

#### 方法B

標記化合物（0.55 g、75%）を、実施例6（方法B）に記述されたものと類似の手段によって、製造例4で得られた2-（フェノキサジン-10-イル）エチル・メタンスルホネート（0.5 g、1.63ミリモル）及びエチル・3-（4-ヒドロキシフェニル）-2-エトキシプロペノート（0.46 g、1.9ミリモル）から白色固形物として製造した。融点：52～53℃。<sup>1</sup>H NMRデータは、所望の生成物に一致する（上記参照）。

#### 【0125】

#### 方法C

乾燥ジメチルホルムアミド（3 mL）中の水素化ナトリウム（油中60%分散）（0.098 g、4.0ミリモル）の懸濁液に、0℃で、窒素雰囲気下で、乾燥ジメチルホルムアミド（5 mL）中のフェノキサジン（0.3 g、1.6ミリモル）の溶液を添加し、そして30分間、約25℃で攪拌した。上の反応混合液に、乾燥ジメチルホルムアミド（5 mL）中の製造例10で得られたエチル・3-〔4-（2-プロモエトキシ）フェニル〕-2-エトキシプロパノエート（5 mL）の溶液を、0℃で添加し、そしてさらに10時間、約25時間、攪拌を継続した。水（40 mL）を添加し、そして酢酸エチル（2×30 mL）で抽出した。合せた有機抽出物を、水（25 mL）、ブライン（25 mL）で洗浄し、乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）し、濾過し、そして蒸散させた。残渣を、溶出剤として酢酸エチル及びpet. エーテル（1：9）の混合液を用いたシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて、標記化合物（0.3 g、40%）を無色固形物として得た。融点：52～53℃。<sup>1</sup>H NMRデータは、所望の生成物に一致する（上



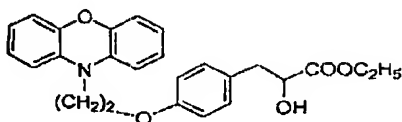
記参照)。

【0126】

実施例8

(±) エチル・3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]-2-ヒドロキシプロパノエート:

【化90】



標記化合物 (1.06 g、43%) を、実施例6 (方法B) に記述されたものと類似の手段によって、2-(フェノキサジン-10-イル) エチル・メタンスルホネート (1.8 g、5.9ミリモル) 及びエチル・3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシプロパノエート (1.36 g、6.49ミリモル) から得られる光沢のある黄色液体として製造した。

【0127】

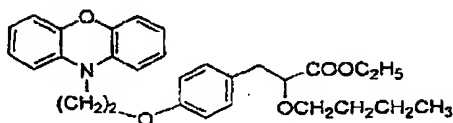
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.29(t, J=6.96Hz, 3H), 2.85-3.12(複合, 2H), 3.92(bs, 2H), 4.10-4.27(複合, 4H), 4.39(t, J=6.1Hz, 1H), 6.68-6.89(複合, 10H), 7.13(d, J=8.39Hz, 2H). OHプロトンは広すぎて観察できない。

【0128】

実施例9

(±) エチル・3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]-2-ブオキシプロパノエート:

【化91】



標記化合物 (0.25 g、53%) を、実施例6 (方法B) に記述されたもの

と類似の手段によって、2-（フェノキサジン-10-イル）エチル・メタンスルホネート（0.3 g、0.98ミリモル）及び製造例6で得られたエチル・3-（4-ヒドロキシフェニル）-2-ブトキシプロパノエート（0.26 g、0.97ミリモル）から無色液体として製造した。

【0129】

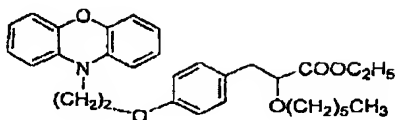
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 0.92(t, J=6.40Hz, 3H), 1.21-1.39(複合, 5H), 1.45-1.58(複合, 2H), 2.94(d, J=6.32Hz, 2H), 3.24-3.31(複合, 1H), 3.50-3.57(複合, 1H), 3.94(t, J=6.13Hz, 1H), 4.13-4.23(複合, 6H), 6.61-6.84(複合, 10H), 7.16(d, J=8.3Hz, 2H)。

【0130】

実施例10

(±) エチル・3-〔4-〔2-（フェノキサジン-10-イル）エトキシ〕フェニル〕-2-ヘキシルオキシプロパノエート：

【化92】



標記化合物（0.52 g、53%）を、実施例6（方法B）に記述されたものと類似の手段によって、2-（フェノキサジン-10-イル）エチル・メタンスルホネート（0.6 g及び1.97ミリモル）及び製造例8で得られたエチル・3-（4-ヒドロキシフェニル）-2-ヘキシルオキシプロパノエート（0.70 g、2.4ミリモル）から得られる光沢のある黄色油状物として製造した。

【0131】

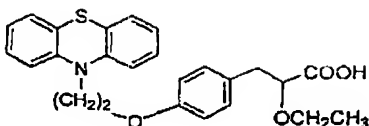
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 0.85(t, J=6.00Hz, 3H), 1.20-1.17(複合, 7H), 1.48-1.57(複合, 4H), 2.94(d, J=6.00Hz, 2H), 3.21-3.30(複合, 1H), 3.52-3.56(複合, 1H), 3.90-3.99(複合, 3H), 4.13-4.22(複合, 4H), 6.60-6.83(複合, 10H), 7.15(d, J=8.62Hz, 2H)。

## 【0132】

## 実施例11

(±) 3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-エトキシプロパン酸:

## 【化93】



メタノール (50 mL) 中に実施例4で得られた (±) メチル・3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-エトキシプロパノエート (7.5 g、16.70ミリモル) を含む溶液に、10%水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を添加した。反応混合液を、約25℃で、3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして残渣を、2N塩酸で酸性化し、酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合せた酢酸エチル抽出物を、水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、そして溶媒を、減圧下で蒸散させた。残渣を、溶出剤としてジクロロメタン及びメタノール (9:1) の混合液を用いたシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて、標記化合物 (6.0 g、83%) を白色固形物として得た。融点: 79~82℃。

## 【0133】

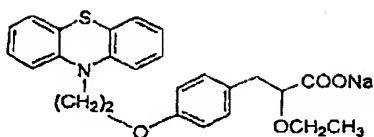
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.18(t, J=6.80Hz, 3H), 2.88-3.11(複合, 2H), 3.39-3.64(複合, 2H), 4.06(dd, J=9.2および4.3Hz, 1H), 4.30(s, 4H), 5.30-5.98(bs, 1H, D<sub>2</sub>O 交換性), 6.80-7.02(複合, 6H), 7.12-7.21(複合, 6H)。

## 【0134】

## 実施例12

(±) 3- [4- [2- (フェノチアジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-エトキシプロパン酸ナトリウム塩:

## 【化94】



メタノール（５ｍＬ）中の実施例１１で得られた（±）３－〔４－〔２－（フェノチアジン－１０－イル）エトキシ〕フェニル〕－２－エトキシプロパン酸（０．３ｇ、０．６８９ミリモル）及びナトリウムメトキシド（０．０４１ｇ、０．７５８ミリモル）の混合物を、約２５℃で、２時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして残渣を、乾燥エーテル（３×１０ｍＬ）で粉砕させた。分離した固形物を、濾過し、乾燥エーテル（２×５ｍＬ）で洗浄し、そして減圧下で、 $P_2O_5$  上で乾燥して、標記化合物（０．２５ｇ、８９％）を白色固形物として得た。融点：１８８～１９１℃。

#### 【０１３５】

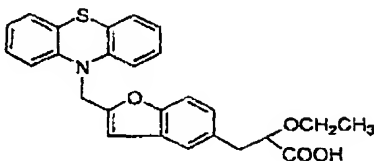
$^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ , 200 MHz):  $\delta$  1.04(t, J=6.90Hz, 3H), 2.71-2.89(複合, 1H), 2.90-3.06(複合, 1H), 3.16-3.30(複合, 1H), 3.36-3.54(複合, 1H), 3.88-3.91(複合, 1H), 4.21(s, 4H), 6.72(d., J=8.3Hz, 2H), 6.89-6.99(複合, 4H), 7.05-1.21(複合, 6H)。

#### 【０１３６】

##### 実施例１３

（±）３－〔２－（フェノチアジン－１０－イル）メチルベンゾフラン－５－イル〕－２－エトキシプロパン酸：

#### 【化９５】



標記化合物（０．８ｇ、８３％）を、実施例１１に記述されたものと類似の手段によって、実施例５で得られた（±）メチル・３－〔２－（フェノチアジン－

10-イル) メチルベンゾフラン-5-イル] -2-エトキシプロパノエート (1.0 g、2.0ミリモル) から白色固形物として製造した。融点: 120~121℃。COOHプロトンは、広範すぎて観察できない。

【0137】

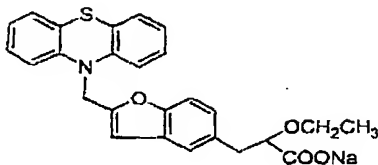
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.15(t, J=6.95Hz, 3H), 3.00-3.26(複合, 2H), 3.40-3.68(複合, 2H), 4.08(t, J=4.47Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 6.46(s, 1H), 6.77-7.40(複合, 11H)。

【0138】

実施例14

(±) 3-[2-(フェノチアジン-10-イル) メチルベンゾフラン-5-イル] -2-エトキシプロパン酸ナトリウム塩:

【化96】



標記化合物 (0.12 g、67%) を、実施例12に記述されたものと類似の手段によって、実施例13で得られた (±) 3-[2-(フェノチアジン-10-イル) メチルベンゾフラン-5-イル] -2-エトキシプロパン酸 (0.16 g、0.38ミリモル) から白色固形物として製造した。融点: 258-261℃。

【0139】

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 0.95(t, J=6.97Hz, 3H), 2.62-2.80(複合, 1H), 2.89-3.02(複合, 1H), 3.06-3.18(複合, 1H), 3.22-3.31(複合, 1H), 3.50-3.61(複合, 1H), 5.25(s, 2H), 6.64(s, 1H), 6.90-7.39(複合, 11H)。

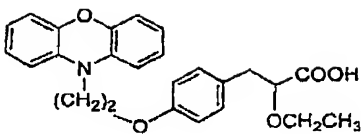
【0140】

実施例15

(±) 3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]

－２－エトキシプロパン酸：

【化９７】



標記化合物（５．４ｇ、７７％）を、実施例１１に記述されたものと類似の手段によって、実施例６で得られた（±）メチル・３－〔４－〔２－（フェノキサジン－１０－イル）エトキシ〕フェニル〕－２－エトキシプロパノエート（７．５ｇ、１６．８ミリモル）から白色固形物として製造した。融点：９０～９２℃。

【０１４１】

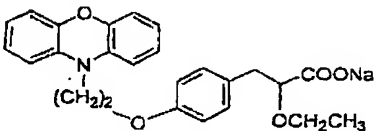
<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.19(t, J=7.00Hz, 3H), 2.90-3.18(複合, 2H), 3.41-3.62(複合, 2H), 3.90-4.10(複合, 3H), 4.18(t, J=6.20Hz, 2H), 6.58-6.89(複合, 10H), 7.16(d, J=8.40Hz, 2H). COOHプロトンは広範すぎて観察できない。

【０１４２】

実施例１６

（±）３－〔４－〔２－（フェノキサジン－１０－イル）エトキシ〕フェニル〕－２－エトキシプロパン酸ナトリウム塩：

【化９８】



標記化合物（０．２７ｇ、８５％）を、実施例１２に記述されたものと類似の手段によって、実施例１５で得られた（±）メチル・３－〔４－〔２－（フェノキサジン－１０－イル）エトキシ〕フェニル〕－２－エトキシプロパン酸（０．

3 g、0.72ミリモル) から白色固形物として製造した。融点: 194~202℃。

【0143】

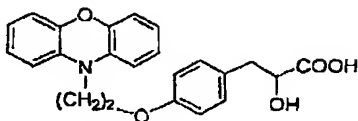
<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 0.92(t, J=6.97Hz, 3H), 2.65-2.82(複合, 1H), 2.96-3.14(複合, 2H), 3.31-3.41(複合, 1H), 3.70-3.90(複合, 3H), 3.94-4.04(複合, 2H), 6.47-6.74(複合, 10H), 7.05(d, J=8.30Hz, 2H)。

【0144】

実施例 17

(±) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-ヒドロキシプロパン酸:

【化99】



標記化合物 (0.40 g、72%) を、実施例 11 に記述されたものと類似の手段によって、実施例 8 で得られた (±) エチル・3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-ヒドロキシプロパノエート (0.6 g、1.43ミリモル) から茶色液体として製造した。

【0145】

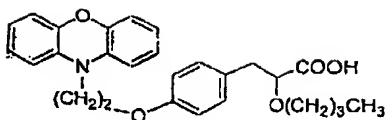
<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 2.75(bs, 1H, D<sub>2</sub>O 交換性), 2.86-3.23(複合, 2H), 3.85(t, J=6.0Hz, 2H), 4.18(t, J=5.90Hz, 2H), 4.47(複合, 1H), 6.58-6.89(複合, 10H), 7.17(d, J=8.63Hz, 2H). COOH プロトンは広範すぎて観察できない。

【0146】

実施例 18

(±) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-ブトキシプロパン酸:

【化100】



標記化合物（0.13 g、69%）を、実施例11に記述されたものと類似の手段によって、実施例9で得られた（±）エチル・3-〔4-〔2-（フェノキサジン-10-イル）エトキシ〕フェニル〕-2-ブトキシプロパノエート（0.2 g、0.42ミリモル）からクリーム状無色固形物として製造した。融点：84～88℃。

#### 【0147】

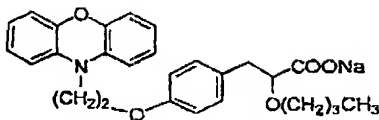
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 0.88(t, J=7.50Hz, 3H), 1.26-1.47(複合, 2H), 1.47-1.66(複合, 2H), 2.87-3.16(複合, 2H), 3.35-3.58(複合, 2H), 3.88-4.08(複合, 3H), 4.15(t, J=6.4Hz, 2H), 6.65-6.86(複合, 10H), 7.15(d, J=8.63Hz, 2H). COOH プロトンは広範すぎて観察できない。

#### 【0148】

##### 実施例19

（±）3-〔4-〔2-（フェノキサジン-10-イル）エトキシ〕フェニル〕-2-ブトキシプロパン酸ナトリウム塩：

#### 【化101】



標記化合物（0.07 g、83%）を、実施例12に記述されたものと類似の手段によって、実施例18で得られた（±）3-〔4-〔2-（フェノキサジン-10-イル）エトキシ〕フェニル〕-2-ブトキシプロパン酸（0.08 g、0.178ミリモル）からクリーム状無色吸湿性固形物として製造した。

#### 【0149】

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz): δ 0.78(t, J=7.28Hz, 3H), 1.19-1.52(複合, 4H),



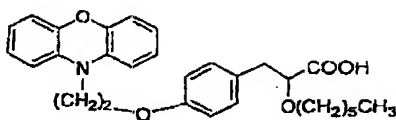
2.72-3.02(複合, 2H), 3.45-3.67(複合, 2H), 4.01(bs, 3H), 4.18(bs, 2H), 6.61-6.89(複合, 8H), 7.10-7.24(複合, 4H)。

【0150】

実施例20

(±) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-ヒドロキシプロパン酸:

【化102】



標記化合物 (0.10 g, 23%) を、実施例11に記述されたものと類似の手段によって、実施例10で得られた (±) エチル・3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-ヘキシルオキシプロパノエート (0.46 g, 0.96ミリモル) からシロップ状液体として製造した。

【0151】

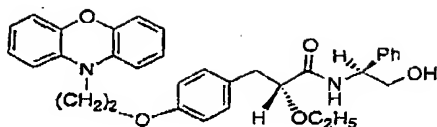
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 0.86(t, J=6.00Hz, 3H), 1.18-1.30(複合, 4H), 1.42-1.80(複合, 4H), 2.88-3.18(複合, 2H), 3.32-3.60(複合, 2H), 3.89-4.09(複合, 3H), 4.16(t, J=6.0Hz, 2H), 6.58-6.89(複合, 10H), 7.14(d, J=8.63Hz, 2H). COOHは広範すぎて観察できない。

【0152】

実施例21

[(2R)-N(1S)]-3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-エトキシ-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル) プロパナミド (21a)

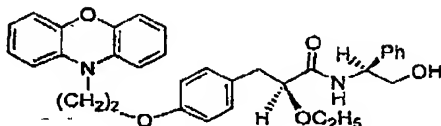
【化103】



21a

〔(2S)‐N(1S)〕‐3‐〔4‐〔2‐(フェノキサジン‐10‐イル)エトキシ〕フェニル〕‐2‐エトキシ‐N‐(2‐ヒドロキシ‐1‐フェニルエチル)プロパナミド(21b)

【化104】



21b

乾燥ジクロロメタン(25mL)中の実施例15で得られた(±)3‐〔4‐〔2‐(フェノキサジン‐10‐イル)エトキシ〕フェニル〕‐2‐エトキシプロパン酸(1.2g、2.9ミリモル)及びトリエチルアミン(0.48g、5.8ミリモル)の氷冷溶液に、塩酸ピバロイル(0.38g、3.19ミリモル)を添加し、そして0℃で30分間攪拌した。ジクロロメタン(20mL)中の(S)‐2‐フェニルグリシノール(0.39g、2.9ミリモル)及びトリエチルアミン(0.58g、5.8ミリモル)の混合物を、0℃で、上記反応混合液に添加し、そして攪拌を、さらに2時間、25℃で継続した。水(50mL)を添加し、そしてジクロロメタン(2×50mL)で抽出した。有機抽出物を、水(2×25mL)、ブライン(25mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、蒸散させた。残渣を、溶出剤としてpet. エーテル中の40～60%の勾配の酢酸エチルを用いたシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて、試験的に、〔2R, N(1S)〕‐3‐〔4‐〔2‐(フェノキサジン‐10‐イル)エトキシ〕フェニル〕‐2‐エトキシ‐N‐(2‐ヒドロキシ‐1‐フェニルエチル)プロパナミド(0.55g、35%) (21a) 続いて〔2S, N(1S)〕

－3－[4－[2－（フェノキサジン－10－イル）エトキシ]フェニル]－2－エトキシ－N－（2－ヒドロキシ－1－フェニルエチル）プロパナミド（0.5 g、32%）（21b）と称されるジアステレオマーを最初に得た。

【0153】

21a: 融点: 126-128 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +24.6 (c=1.0\%, \text{CHCl}_3)$ .

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}): \delta$  1.16(t,  $J=7.20\text{Hz}$ , 3H), 2.50(bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交換性), 2.92-3.20(複合, 2H), 3.52(q,  $J=7.05\text{Hz}$ , 2H), 3.72(bs, 2H), 3.99(複合, 3H), 4.21(t,  $J=6.64\text{Hz}$ , 2H), 4.98-5.01(複合, 1H), 6.64-6.70(複合, 5H), 6.73-6.89(複合, 4H), 7.03(d,  $J=7.15\text{Hz}$ , 1H), 7.18-7.29(複合, 4H), ( $J=7.32-7.39$  複合, 3H). CONHは広範すぎて観察できない。

【0154】

21b: 融点: 139-141 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -13.3 (c=1.00\%, \text{CHCl}_3)$

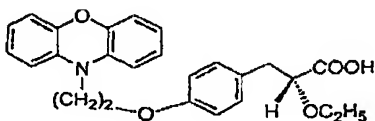
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}): \delta$  1.18(t,  $J=6.96\text{Hz}$ , 3H), 2.05(bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交換性), 2.80-3.14(複合, 2H), 3.54(q,  $J=7.00\text{Hz}$ , 2H), 3.85(bs, 2H), 3.97(複合, 3H), 4.14(t,  $J=6.23\text{Hz}$ , 2H), 4.92-5.01(複合, 1H), 6.62-6.85(複合, 9H), 7.02-7.20(複合, 5H), 7.26-7.30(複合, 3H). CONHは広範すぎて観察できない。

【0155】

実施例 22

(+) 3－[4－[2－（フェノキサジン－10－イル）エトキシ]フェニル]－2－エトキシプロパン酸:

【化105】



1 M硫酸（17 mL）及びジオキサン／水（1：1、39 mL）の混合液中の実施例 21a で得られた [(2R) ジアステレオマー、N (1S)]－3－[4

－[2－（フェノキサジン－10－イル）エトキシ]フェニル]－2－エトキシ－N－（2－ヒドロキシ－1－フェニルエチル）プロパナミド（0.45 g、0.84ミリモル）の溶液を、90℃で、88時間加熱した。炭酸水素ナトリウム水溶液の添加によって、混合液のpHを、3.0に調節した。混合液を、酢酸エチル（2×25 mL）で抽出し、そして有機抽出物を、水（50 mL）、ブライン（25 mL）で洗浄し、乾燥（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）し、蒸散させた。残渣を、pet. エーテル中の50～75%の勾配の酢酸エチルを用いたシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて、標記化合物（0.2 g、57%）を白色固形物として得た。融点：77～78℃。

# 【0156】

$[\alpha]_D^{25} = +12.1$  (c=1.0%,  $\text{CHCl}_3$ )

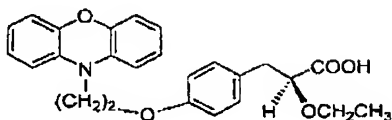
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1.16 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.43-1.85 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ 交換性), 2.86-3.14 (複合, 2H), 3.40-3.67 (複合, 2H), 3.90-4.08 (複合, 3H), 4.15 (t,  $J=6.65\text{Hz}$ , 2H), 6.59-6.83 (複合, 10H), 7.13 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)。

# 【0157】

## 実施例23

(一) 3－[4－[2－（フェノキサジン－10－イル）エトキシ]フェニル]－2－エトキシプロパン酸：

# 【化106】



標記化合物（0.19 g、5.4%）を、実施例22に記述されたものと類似の手段によって、実施例21bで得られたジアステレオマー〔（2S）－N（1S）〕－3－[4－[2－（フェノキサジン－10－イル）エトキシ]フェニル]－2－エトキシ－N－（2－ヒドロキシ－1－フェニルエチル）プロパナミド（0.45 g、0.84ミリモル）から白色固形物として製造した。融点：89～90℃。

## 【0158】

$[\alpha]_D^{25} = -12.6 (c=1.0 \%, \text{CHCl}_3)$

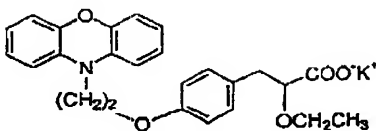
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}): \delta$  1.16(t,  $J=7.02\text{Hz}$ , 3H), 1.42-1.91(bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交換性), 2.94-3.15(複合, 2H), 3.40-3.65(複合, 2H), 3.86-4.06(複合, 3H), 4.15(t,  $J=6.65\text{Hz}$ , 2H), 6.63-6.83(複合, 10H), 7.13(d,  $J=8.54\text{Hz}$ , 2H)。

## 【0159】

## 実施例24

(±) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-エトキシプロパン酸カリウム塩：

## 【化107】



メタノール (5 mL) 中の実施例15で得られた (±) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-エトキシプロパン酸 (0.3 g、0.72ミリモル) 及びカリウム tert. ブトキシド (88 mg、0.72ミリモル) の混合液を、約25℃で、2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして残渣を、乾燥エチル (3×3 mL) で粉碎した。上清溶媒を、デカンドし、そしてさらにエーテルの痕跡を除去し、そして減圧下で乾燥させて、標記化合物 (0.25 g、76%) を吸湿性固形物として得た。

## 【0160】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}): \delta$  0.96-1.03(t,  $J=6.82\text{Hz}$ , 3H), 2.55-2.65(m, 3H), 2.81-2.90(m, 1H), 3.10-3.40(t,  $J=7.05\text{Hz}$ , 1H), 4.01-4.07(t,  $J=5.30\text{Hz}$ , 2H), 4.18-4.23(t,  $J=5.30\text{Hz}$ , 2H), 6.60-7.00(m, 10H), 7.1(d,  $J=8.30\text{Hz}$ , 2H)。

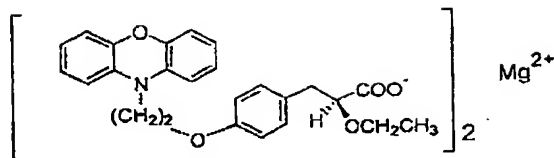
## 【0161】

## 実施例25

(一) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]

－２－エトキシプロパン酸マグネシウム塩：

【化１０８】



メタノール（１０ｍＬ）中の実施例２３で得られた（－）３－〔４－〔２－（フェノキサジン－１０－イル）エトキシ〕フェニル〕－２－エトキシプロパン酸（０．３ｇ、０．７２ミリモル）の溶液に、水酸化マグネシウム（２０ｍｇ、０．３４５ミリモル）を添加した。反応混合液を、室温、約２５℃で、７２時間攪拌した。溶媒を蒸散させ、そして残渣を、ジエチルエーテルで粉碎し、そしてデカントして、標記化合物を白色固形物（２８０ｍｇ、９０％）として得た。融点：３００℃（分解）。

【０１６２】

$[\alpha]_D^{25} = -31.0 (c=1.0\%, \text{CHCl}_3)$

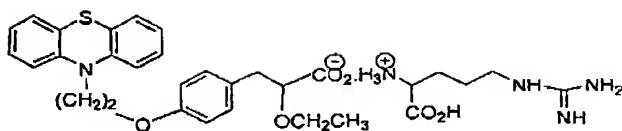
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 200\text{ MHz}): \delta$  1.10(t,  $J=7.00\text{Hz}$ , 3H), 2.80(dd,  $J=8.39\text{Hz}$ , 14Hz, 1H), 3.0(dd,  $J=3.83\text{Hz}$ , 1H), 3.20-3.40(m, 1H), 3.50-3.70(m, 1H), 3.80-3.90(m, 1H), 3.99(t,  $J=5.90\text{Hz}$ , 2H), 4.20(t,  $J=5.90\text{Hz}$ , 2H), 6.54-6.90(m, 6H), 7.16(d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 2H)。

【０１６３】

実施例２６

（±）３－〔４－〔２－（フェノキサジン－１０－イル）エトキシ〕フェニル〕－２－エトキシプロパン酸アルギニン塩：

【化１０９】



メタノール（30 mL）中の実施例 11 で得られた（±）3- [4- [2-（フェノチアジン-10-イル）エトキシ] フェニル] -2-エトキシプロパン酸（50 mg、0.115 ミリモル）及び L-アルギニン（20 mg、0.115 ミリモル）の混合液を、14 時間、30℃で攪拌した。エタノールを、減圧下で除去し、そして残渣マスを、エーテルで粉砕して、標記化合物を白色固形物（62 mg、88%）として得た。融点：178℃。

#### 【0164】

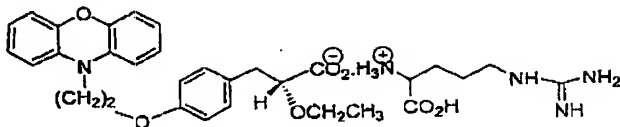
<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz): δ 1.08(t, J=6.90Hz, 3H), 1.72-1.84(m, 4H), 2.86-2.90(m, 2H), 3.16-3.30(m, 4H), 3.52-3.56(m, 2H), 3.68-3.91=(m, 2H), 4.28(s, 4H), 6.70(d, J=8.66Hz, 2H), 6.74-6.96(m, 2H), 7.00-7.23(m, 8H)。

#### 【0165】

##### 実施例 27

(+) 3- [4- [2-（フェノキサジン-10-イル）エトキシ] フェニル] -2-エトキシプロパン酸アルギニン塩：

#### 【化110】



水（0.25 mL）中の L-アルギニン（41.5 mg、0.23 ミリモル）の溶液を、室温、約 25℃で、エタノール（1 mL）中の実施例 22 で得られた（+）3- [4- [2-（フェノキサジン-10-イル）エトキシ] フェニル] -2-エトキシプロパン酸（100 mg、0.23 ミリモル）の攪拌溶液に添加した。反応混合液を、16 時間、同じ温度で、激しく攪拌した。沈殿固形物を、

濾過し、そして減圧下で乾燥させて、標記化合物（110mg、78%）を得た。  
融点：196～198℃。

【0166】

$[\alpha]_D^{25} = +24.0 (c=0.5\%, \text{CHCl}_3)$

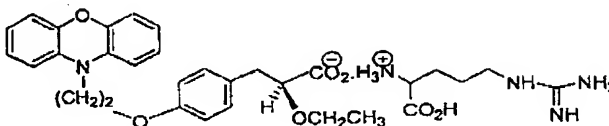
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 200\text{ MHz}): \delta$  1.04-1.11(t,  $J=7.06\text{Hz}$ , 3H), 1.71-1.87(m, 4H), 2.78-2.90(m, 2H), 3.18-3.26(m, 3H), 3.54-3.58(m, 2H), 3.75-3.85(m, 1H), 3.96-4.01(t,  $J=5.81\text{Hz}$ , 2H), 4.17-4.23(t,  $J=5.82\text{Hz}$ , 2H), 6.60-6.82(m, 10H), 7.15-7.19(d,  $J=8.40\text{Hz}$ , 2H)。

【0167】

実施例28

(+) 3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパン酸アルギニン塩：

【化111】



エタノール（2.5mL）及び水（0.15mL）の混合液中の実施例23で得られた（-）3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパン酸（104.3mg、0.24ミリモル）及びL-アルギニン（43.3mg、0.25ミリモル）の混合液を、室温で、24時間攪拌した。形成した白色沈殿を、濾過し、そして固形物を、乾燥エーテル（10-15mL）で洗浄して、標記化合物を白色固形物（100mg、67.7%）を得た。融点：145～147℃。

【0168】

$[\alpha]_D^{25} = -24 (c=0.545\%, \text{MeOH})$

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6): \delta$  1.10(t,  $J=7.06\text{Hz}$ , 3H), 1.72-1.86(m, 4H), 2.81-2.92(m, 2H), 3.19-3.25(m, 3H), 3.56-3.60(m, 2H), 3.75-3.85(m, 1H), 3.97-4.03(t,  $J=5.72\text{Hz}$ , 2H), 4.19-4.25(t,  $J=5.82\text{Hz}$ , 2H), 6.58-6.84(m, 10H), 7.17-7.21



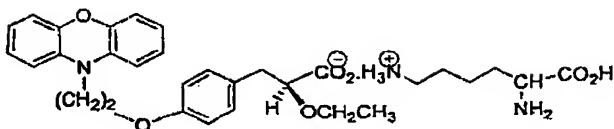
(d, J=8.27Hz, 2H)。

【0169】

実施例29

(+) 3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパン酸リシン塩：

【化112】



メタノール (3.0 mL) 中の実施例23で得られた (-) 3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパン酸 (50 mg、0.119ミリモル) 及びリシン (17.5 mg、0.119ミリモル) の混合液を、室温約25℃で、窒素雰囲気下で、36時間攪拌した。メタノールを、減圧下で除去し、そして残渣マスを、エーテルで粉碎して、標記化合物を白色固形物 (65 mg、96.4%) を得た。融点：153-155℃。

【0170】

$[\alpha]_D^{25} = -14.0 (c=0.5\%, \text{CHCl}_3)$

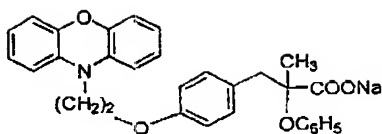
$^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}, 200\text{ MHz}): \delta$  1.11(t, J=7.01Hz, 3H), 1.42-1.92(m, 6H), 2.79(q, J=7.05Hz, 2H), 2.95(dd, J=4.00, 12.6Hz, 1H), 3.15-3.45(m, 2H), 3.48-3.70(m, 1H), 3.78(dd, J=8.97, 4.00Hz, 1H), 4.02(t, J=5.80Hz, 2H), 4.23(t, J=5.85Hz, 2H), 6.59-6.90(m, 10H), 7.22(d, J=8.73Hz, 2H)。

【0171】

実施例30

(+) 3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシ-2-メチルプロパン酸ナトリウム塩：

【化113】



乾燥メタノール（４ｍＬ）中の（＋）３－〔４－〔２－（フェノキサジン－１０－イル）エトキシ〕フェニル〕－２－メチル－２－フェノキシプロパン酸（２１０ｍｇ、０．４３ミリモル）の溶液に、新たに製造したナトリウムメトキシド（２３ｍｇ、０．４２ミリモル）を添加し、そして反応混合液を、３０℃で、約２時間攪拌させた。メタノールを、減圧下で除去し、そして残渣を、乾燥エーテル（３×５ｍＬ）で粉碎して、標記化合物を白色吸湿性固形物（２００ｍｇ、９１％）を得た。

#### 【０１７２】

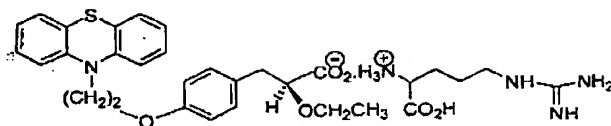
<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 200 MHz): δ 1.1(s, 3H), 3.00-3.10(dd, J=13.7Hz, 2H), 3.90(d, J=5.00Hz, 2H), 4.18(d, J=5.30Hz, 2H), 6.60-6.90(m, 8H), 7.10-7.30(m, 4H)。

#### 【０１７３】

##### 実施例３１

（－）３－〔４－〔２－（フェノキサジン－１０－イル）エトキシ〕フェニル〕－２－エトキシプロパン酸アルギニン塩：

#### 【化１１４】



メタノール（３ｍＬ）中の（－）３－〔４－〔２－（フェノキサジン－１０－イル）エトキシ〕フェニル〕－２－エトキシプロパン酸（７８ｍｇ、０．２３ミリモル）及びＬ－アルギニン（３４ｍｇ、０．２３ミリモル）の混合液を、３０℃で、１２時間攪拌した。溶媒を、減圧下で除去し、そして残渣を、エーテルで

粉碎して、標記化合物を白色固形物（70mg、64%）を得た。融点：194℃。

【0174】

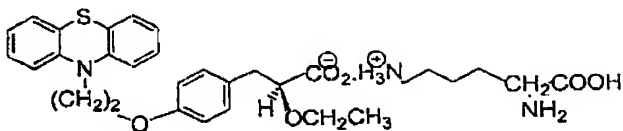
<sup>1</sup>H NMR(DMSO-D<sub>6</sub>): δ 1.08(t, J=6.90Hz, 3H), 1.73-1.84(m, 4H), 2.83-2.90(m, 2H), 3.15-3.31(m, 4H), 3.53-3.55(m, 2H), 3.70-3.90(m, 2H), 4.28(s, 4H), 6.79(d, J=8.60Hz, 2H), 6.76-6.98(m, 2H), 7.01-7.21(m, 8H)。

【0175】

実施例32

(一) 3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパン酸リシン塩：

【化115】



メタノール（1mL）中の（一）3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-エトキシプロパン酸（50mg、0.1079ミリモル）及びL-リシン（18mg、0.1079ミリモル）の混合液を、室温で、14時間攪拌した。溶媒を、減圧下で除去し、そして残渣を、乾燥エーテル（5mL×2）で処理した。粘着性マスを、光沢のある固形物が、エーテル相から分離したときに削り落とした。エーテル相を、デカントして、標記化合物を得た（55mg、83%）。融点：138～140℃。

【0176】

$[\alpha]_D^{25} = -1.28$  (c=0.5%, MeOH)

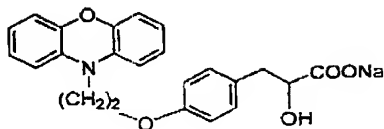
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.07(t, J=6.95Hz, 3H), 1.51-1.89(m, 4H), 2.87-2.94(m, 2H), 3.29-3.30(m, 5H), 3.50-3.53(m, 2H), 3.71-3.80(m, 1H), 4.28(s, 4H), 6.76-6.80(m, 2H), 6.92-6.95(m, 2H), 7.01-7.21(m, 8H)。

【0177】

## 実施例 3 3

(±) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル]  
-2-ヒドロキシプロパン酸ナトリウム塩：

【化116】



標記化合物 (80 mg, 47.33%) を、実施例 12 に記述されたものと類似の手段によって、実施例 17 で得られた (±) 3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-ヒドロキシプロパン酸 (160 mg, 0.49 ミリモル) から製造した。融点：>280℃。

【0178】

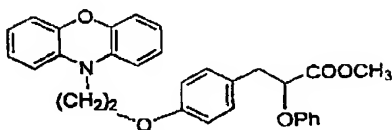
<sup>1</sup>H NMR(DMSO-D<sub>6</sub>, 200 MHz): δ 2.88-2.96(m, 2H), 4.01-4.04(d, J=5.31Hz, 2H), 4.15-4.18(d, J=5.07Hz, 2H), 6.60-6.90(m, 10H), 7.10-7.20(d, J=8.54Hz, 2H)。

【0179】

## 実施例 3 4

(±) メチル・3- [4- [2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ] フェニル] -2-フェノキシプロパノエート：

【化117】



乾燥 THF 中のエチルジエチルホスフィノフェノキシアセートの溶液を、窒素雰囲気下で、乾燥 THF 中の水素化ナトリウムの攪拌氷冷懸濁液にゆっくりと

添加した。混合液を、0℃で、30分間攪拌し、そして氷温度で、滴下で、乾燥THF中の4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]ベンズアルデヒドの溶液を添加した。混合液を、室温まで加温させ、そして一夜攪拌した。溶媒を、減圧下で蒸散させて、残渣を、水で希釈し、そしてエチルアセテートで抽出した。有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。残渣を、抽出剤としてpet. エーテル中の10%エチルアセテートでクロマトグラフィーにかけて、エチル・3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパノエート(59%)を粘性液体として得た。乾燥メタノール中のエチル・3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパノエート(3.5グラム)及びマグネシウム粉を、室温で、12時間攪拌した。メタノールを、蒸散させ、そして残渣を、水に取り、2N HClで酸性化し、そしてエチルアセテートで抽出した。有機層を、水、ブラインで洗浄し、蒸散させ、そしてper. エーテル中の10%エチルアセテートでクロマトグラフィーにかけて、標記化合物(2.9g、85%)を得た。融点：106~110℃。

#### 【0180】

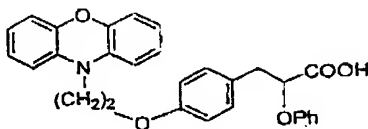
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{ MHz}): \delta$  3.16-3.20(d,  $J=6.23\text{Hz}$ , 2H), 3.70(s, 3H), 4.16(m, 4H), 4.72-4.79(t,  $J=6.32\text{Hz}$ , 1H), 6.63-7.27(m, 17H)。

#### 【0181】

#### 実施例35

(±) 3-[4-[2-(フェノキサジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-フェノキシプロパン酸：

#### 【化118】



メタノール(15mL)中の実施例34で得られた(±)メチル・3-[4-

〔2- (フェノキサジン-10-イル) エトキシ〕 フェニル〕 -2-フェノキシプロパノエート (300 mg、0.6 mmol) の溶液に、10% NaOH 溶液 (5 mL) を添加した。反応液を、室温で、10時間攪拌した。メタノールを除き、そして残渣を、2N HCl で酸性化し、エチルアセテート (3×10 mL) で抽出した。有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、そして濃縮した。残渣を、30% エチルアセテート: pet. エーテルを用いたクロマトグラフィーにかけて、粘性液体を得て、そしてそれを、pet. エーテルで粉碎して、標記化合物を固形物 (192 mg、66%) としてを得た。融点: 119-120 °C。

#### 【0182】

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 3.23-3.26(d, J=5.81Hz, 2H), 3.94-4.00(t, J=6.23Hz, 2H), 4.14-4.10(t, J=6.64Hz, 2H), 4.81-4.87(t, J=6.23Hz, 1H), 6.61-6.89(m, 12H), 6.96-7.04(t, J=7.31Hz, 1H), 7.21-7.32(m, 4H).

本発明の化合物は、任意の血中糖濃度、トリグリセリド、総コレステロール、LDL、VLDLを低下させ、そしてHDLを増加させた。これは、インビトロと同様にインビトロの動物実験によって示された。

#### 【0183】

化合物の効力の例示:

##### A) インビトロ:

##### a) hPPARα 活性の測定:

hPPARα のリガンド結合ドメインを、真核生物の発現ベクターでの酵母転写因子 GAL4 の DNA 結合ドメインに融合させた。形質移入試薬としてスーパーフェクト (キアゲン、ドイツ) を使用して、HEK-293 細胞を、このプラスミドで形質移入させ、そしてレポータープラスミドは、GAL4 特異的プロモーターによって起動されるルシフェラーゼ遺伝子の棲みかになる。形質移入の 42 時間後に、化合物を、様々な濃度で添加し、そして一夜インキュベートした。PPARα の化合物結合の機能/活性化許容量としてルシフェラーゼ活性を、トップ・カウンター中のパッカード・Luc-lite キット (パッカード、米国) を用いて測定した (Ivan Sadowski, Brendan Bell、

Peter Broag及びMelvyn Hollis、Gene、1992年、118巻：137-141頁；Superfect Transfection Reagent Handbook、1997年2月、キアゲン、ドイツ国）。

#### 【0184】

b) hPPAR $\gamma$  活性の測定：

hPPAR $\gamma$  1のリガンド結合ドメインを、真核生物の発現ベクターでの酵母転写因子GAL4のDNA結合ドメインに融合させた。形質移入試薬としてリポフェクタミン（ジブコ・ビーアールエル（Gibco BRL）、米国）を使用して、HEK-293細胞を、このプラスミドで形質移入させ、そしてレポータープラスミドは、GAL4特異的プロモーターによって起動されるルシフェラーゼ遺伝子の棲みかになる。形質移入の48時間後に、化合物を、1  $\mu$ M濃度で添加し、そして一夜インキュベートした。PPAR $\gamma$  1の薬剤結合の機能／活性化許容量としてルシフェラーゼ活性を、パッカードのトップ・カウンター中のパッカード・LucLiteキット（パッカード、米国）を用いて測定した（Ivan Sadowski、Brendan Bell、Peter Broag及びMelvyn Hollis、Gene、1992年、118巻：137-141頁；Guide to Eukaryotic Transfection with Cationic Lipid Reagent—ライフ・テクノロジー、ジブコ・ビーアールエル、米国）。

#### 【0185】

【表1】

例 No	濃度	PPAR $\alpha$	濃度	PPAR $\gamma$
例11	50 $\mu$ M	6.42 倍	1 $\mu$ M	5.20 倍
例15	50 $\mu$ M	3.30 倍	1 $\mu$ M	6.0 倍
例28	50 $\mu$ M	9.5 倍	1 $\mu$ M	12.8 倍
例29	50 $\mu$ M	6.0 倍	1 $\mu$ M	5.0 倍
例30	50 $\mu$ M	9.3 倍	1 $\mu$ M	13.9 倍

c) HMG CoAレダクターゼ阻害活性の測定：肝臓ミクロソーム結合レダクターゼを、中程度の暗所サイクルで2%コレステラミン給餌ラットから作製した。分光光度学アッセイを、100mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、4mM DTT、0.2mM NADPH、0.3mM HMG CoA及び125  $\mu\text{g}$ の肝臓ミクロソーム酵素中で行った。総反応混合物容積を、1mLに保持した。反応は、HMG CoAの添加によって開始された。反応混合液を、37℃で、30分間インキュベートし、そして340nmでの吸光度における減少が記録された。基質なしの反応混合液を、ブランクとして使用した (Goldstein, J. L. 及びBrown, M. S. Progress in understanding the LDL receptor and HMG CoA reductase, two membrane protein that regulate the plasmacholesterol J. Lipd Res. 1984年、25巻：1450-1461頁)。試験化合物は、HMG CoAレダクターゼ酵素を阻害した。

#### 【0186】

##### B) インビボ：

##### a) 遺伝的モデルでの効力：

実験室動物のコロニーでの突然変異、及び食物治療計画に対する様々な感受性は、肥満に関連した非インシュリン依存性糖尿病及び高脂血症、及び可能なインシュリン耐性を示す動物モデルの開発をなした。db/db及びob/ob (Diabetes, (1982年) 31(1)巻：1-6頁) マウス及びザッカーファ/ファラットのような遺伝的モデルは、疾病の病理学を理解し、新たな抗糖尿病化合物の効力を試験するために種々の実験室によって開発されてきた (Diabetes, (1983年) 32巻：830-838頁; Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. (1994年) 46巻：1-57)。同型接合動物、ジャクソン・ラボラトリー (米国) によって開発されたC57BL/KsJ-db/dbマウスは、肥満で、高脂血症、高インシュリン血症及びインシュリン耐性である (J. Clin. Invest, (1990年) 85巻：962-967頁) 一方で、異種接合のものは、痩せ型で、そして正常血糖である。d



b/d bモデルでは、マウスは、血糖濃度が、不十分に制御されるときにヒト I I 型糖尿病の後期段階で一般に観察される特性である、年齢に伴ってインシュリン欠乏を進行的に発生する。膵臓の状態及びその経過は、モデルによって変化する。このモデルは、I I 型真性糖尿病のものに似ているので、本発明の化合物を、血糖及びトリグリセリド低下活性について試験した。

#### 【0187】

レディーのリサーチファンデーション (D R F) 動物ハウスで交配された 35 から 60 グラムの範囲にある体重を示す 8 から 14 週齢の雄 C 5 7 B L / K s J - d b / d b マウスを、実験に使用した。マウスに、標準餌 (国立栄養研究所 (N I N)、インド国ハイデラバッド (H y d e r a b a d , I n d i a)) 及び酸性化水を任意に供給した。350 mg / d l 以上の血糖を示す動物を、実験に使用した。各群の動物の数は、4 匹であった。

#### 【0188】

試験化合物を、0.25%カルボキシメチルセルロースに浮遊させ、そして 6 日間、毎日経口栄養を通して、0.1 mg から 30 mg / k g までの用量で試験群に投与した。対照群は、ベヒクル (用量 10 m L / k g) を受けた。6 日目に、生物学上の活性を評価するために、試験化合物 / ベヒクルの投与の 1 時間後に、血液サンプルを収集した。

#### 【0189】

任意の血糖及びトリグリセリド濃度を、E D T A を含む試験管中のペハリン処理毛管を用いて、眼窩洞を通して血液 (100  $\mu$  l) を収集し、そしてそれを、血漿を得るために遠心分離することによって測定した。血漿グルコース及びトリグリセリド濃度を、それぞれ、グルコースオキシダーゼ及びグリセロール 3 - P O<sub>4</sub> オキシダーゼ / ペルオキシダーゼ酵素 (ドクター・レディーズ・ラボ。ダイアグノスチック・ディビジョン・キット、インド国ハイデラバッド) 法によって分光光学的に測定した。

#### 【0190】

試験化合物の血糖及びトリグリセリド低下活性を、式にしたがって計算した。

#### 【0191】

上の試験で本発明の明記した化合物のいずれかに有害な影響はなら観察されなかった。

【0192】

【表2】

化合物	用量 (mg/kg)	血中グルコースレベル の減少(%)	トリグリセリド 低下(%)
例14	3	52	61
例11	10	66	50
例28	1	40	40
例30	1	44	05

ob／obマウスを、デンマーク国のボンホルトガード（Bomholtgard）から5週齢で得て、そして8週齢で使用した。ズッカーファットラットを、イファクレド（If faCredo）から得た。10週齢にあるフランスを、13週齢で使用した。動物を、 $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ で、12時間明暗サイクルで維持した。動物に、標準実験室餌（NIN、インド国ハイデラバッド）及び水を任意に与えた（Fujiwara, T.、Yoshioka, S.、Yoshioka, T.、Ushiyama, I及びHorikoshi, H. Characterization of new oral antidiabetic agent CS-045. Studies in KK and ob／ob mice and Zucker fatty rats. Diabetes 1988年、37巻：1549-1558頁）。

【0193】

試験化合物を、9日間、0.1から30mg／kg／日用量で投与した。対照動物は、経口栄養を通して、ベヒクル（0.25%カルボキシメチルセルロース、用量10mL／kg）を受けた。

【0194】

処理の0及び9日目に、薬剤投与の1時間後、血液サンプルを、飼育状態で収集した。EDTA含有試験管でヘパリン処理毛管を通して、眼窩後方洞から血液を収集した。遠心分離後、血漿サンプルを、トリグリセリド、グルコース、遊離

脂肪酸、総コレステロール及びインシュリン概算について分離させた。血漿トリグリセリド、グルコース、総コレステロールの測定を、市販キット（ドクター・レディーズ・ラボラトリー、ダイアグノスチック・ディビジョン、インド国）を用いて行った。血漿遊離脂肪酸を、ドイツ国のベーリンガー・マンハイムから得た市販のキットを使用して測定した。血漿インシュリンを、RIAキット（BARC、インド国）を使用して測定した。試験した種々のパラメーターの減少が、式にしたがって計算された。

#### 【0195】

o b / o b マウスでの、処理の9日後に、グルコース寛容試験を行った。マウスを、5時間絶食させ、そして経口で、3 グラム / k g のグルコースで誘発試験にかけた。血液サンプルを、血漿グルコース濃度の概算のために0、15、30、60及び120分に収集した。

#### 【0196】

d b / d b マウス、o b / o b マウス、ザッカー f a / f a ラットからの実験結果は、本発明の新規化合物が、高血圧、高脂血症、及び他の疾病のような糖尿病、肥満、心臓血管障害のための予防又は制御的治療として治療的利用性をも保有することを示唆する；このような疾病は、互いに相互関係があることは文献から知られているとおりである。

#### 【0197】

血中グルコース濃度及びトリグリセリドも、10 mg / k g より大きな用量で低下される。正常には、減少の量は、用量依存性であり、そして特定の用量でプラトーにある。

#### 【0198】

b) 高コレステロール血症ラットモデルでのコレステロール低下活性：

雄スプラッグ・ダウレーのラット（N I N 保存）を、D R F 動物ハウスで交配させた。動物を、 $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ で、12時間明暗サイクル下で維持した。180-200グラム体重範囲のラットを、実験に使用した。6日間、標準実験室用餌（国立栄養研究所（N I N）、インド国ハイデラバッド）と混合した2%コレステロール及び1%ナトリウムコレートで飼育することによって、動物を、高コレス

テロール血症にさせた。実験期間じゅう、動物を、同じ餌 (Petit, D. Bonnefis, M. T.、Rey, C及びInfante, R. Effects of ciprofibrate on liver lipids and lipoprotein synthesis in normo- and hyperlipidemic rats. Atherosclerosis. 1988年、74巻:215-225頁) で維持させた。

#### 【0199】

試験化合物を、3日間、0.1から30mg/kg/日の用量で、経口で投与した。対照群は、ベヒクルのみ (0.25%カルボキシメチルセルロース、用量10mL/kg) で処置した。

#### 【0200】

化合物処理の0及び3日目に、薬剤投与の1時間後、飼育状態で、血液サンプルを収集した。EDTA含有試験管中のヘパリン処理毛管を通して、眼窩後方洞から血液を収集した。遠心分離後、血漿サンプルを、総コレステロール、HDL及びトリグリセリド概算のために分離させた。血漿トリグリセリド、総コレステロール及びHDLの測定を、市販キット (ドクター・レディーズ・ラボラトリー、ダイアグノスチック・ディビジョン、インド国) を用いて行った。LDL及びVLDLを、総コレステロール、HDL及びトリグリセリドについて得られたデータから計算した。試験した種々のパラメーターの減少は、式にしたがって計算した。

#### 【0201】

c) スイスアルビノマウス及びモルモットでの血漿トリグリセリド及び総コレステロール低下活性:

雄スイスアルビノマウス (SAM) 及び雄モルモットを、NINから得て、そしてDRF動物ハウスで収容した。全てのこれらの動物を、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ で、12時間明暗サイクル下で維持した。動物に、標準実験室用餌 (NIN、インド国ハイデラバット) 及び水を任意に与えた。20-25g体重範囲のSAM及び500-700g体重範囲のモルモットを使用した (Oliver, P.、Plancke, M. O.、Marsin, D.、Clavey, V.、Sauzier

es, J. 及び Fruchart, J. C. Effects of fenofibrate, gemfibrozil and nicotinic acid on plasma lipoprotein levels in normal and hyperlipidemic mice. Atherosclerosis. 1988年、70巻：107-114頁)。

#### 【0202】

試験化合物を、経口でスイスアルビノマウスに、0.3から30mg/kg/日で6日間、投与した。対照マウスは、ベヒクル(0.25%カルボキシメチルセルロース、用量5mL/kg)を受けた。

#### 【0203】

処理の0及び6日目に、薬剤投与の1時間後、血液サンプルを、飼育状態で収集した。EDTA含有試験管でヘパリン処理毛管を通して、眼窩後方洞から血液を収集した。遠心分離後、血漿サンプルを、トリグリセリド、総コレステロールについて分離させた(Wieland, O. Methods of Enzymatic analysis. Bergermeyer, H. O. 編、1963年、211-214頁; Trinder, P. Ann. Clin. Biochem. 1969年、6巻：24-27頁)。血漿トリグリセリド、総コレステロール及びHDLの測定を、市販キット(ドクター・レディーズ・ダイアグノスチック・ディビジョン、インド国ハイデラバッド)を用いて行った。

#### 【0204】

#### 【表3】

化合物	用量 (mg/kg)	トリグリセリド 低下(%)
例28	1mg	22
例30	1mg	58
例25	1mg	6

計算用の式：

1. 血糖/トリグリセリド/総コレステロールにおける減少率を、式：

$$\text{減少率 (\%)} = [1 - (TT/OT) / (TC/OC)] \times 100$$

によって計算した。

【0205】

OC＝ゼロ日対照群の値

OT＝ゼロ日処理群の値

TC＝試験日対照群の値

TT＝試験日処理群の値

2. LDL及びVLDLコレステロール濃度を、式：

LDLコレステロール (mg/dl) = [総コレステロール－HDLコレステロール－トリグリセリド/5] mg/dl

VLDLコレステロール (mg/dl) = [総コレステロール－HDLコレステロール－LDLコレステロール] mg/dl

によって計算した。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No. PCT/IB 99/00683	
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D279/22 C07D265/38 C07D413/06 C07D417/06 A61K31/54 C07C69/734 C07C59/64			
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D C07C A61K			
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched			
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)			
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
A	WO 95 17394 A (SMITH KLINE) 29 June 1995 (1995-06-29) cited in the application  page 1 - page 21; claims; examples 1-7	1, 11-14, 26-28, 32, 33, 38-64	
E	WO 99 19313 A (DR. REDDY) 22 April 1999 (1999-04-22) the whole document	1-64	
P,X	WO 99 18066 A (SANKYO) 15 April 1999 (1999-04-15) page 416 - page 426; figures IA, VIII; table I	32, 33	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.			
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document not published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specification) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report	
30 July 1999		06/08/1999	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentstrasse 2 NL - 2280 NY Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer  Francois, J	

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>	International application No. <b>PCT/IB 99/00683</b>
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 15 to 25 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Remark: Although claims 15 to 25 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.	
2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim(s) Nos.:	
Remark on Protest	
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.	
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/IB 99/00683

Patent document cited in search report		Publication date	Parent family member(s)	Publication date
WO 9517394	A	29-06-1995	NONE	
WO 9919313	A	22-04-1999	NONE	
WO 9918066	A	15-04-1999	AU 9279898 A	27-04-1999

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマコード(参考)
A 6 1 K 31/5415		A 6 1 K 31/5415	4 C 2 0 6
31/785		31/785	
45/00		45/00	
A 6 1 P 1/18		A 6 1 P 1/18	
3/04		3/04	
3/06		3/06	
3/10		3/10	
9/10		9/10	
	1 0 1		1 0 1
9/12		9/12	
13/02		13/02	
15/00		15/00	
17/06		17/06	
19/10		19/10	
21/00		21/00	
25/28		25/28	
27/02		27/02	
29/00		29/00	
35/00		35/00	
C 0 7 D 279/22		C 0 7 D 279/22	
417/06		417/06	
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
(72)発明者	ローライ、ビディア・ブーシャン インド国、ハイドラバード、500 016、ア メールベット 7-1-27、ドクター・レ ディーズ・リサーチ・ファウンデーション 内		

- (72)発明者 アショク、チャンナベラッパ・バイジ  
台湾、ナン・カンタイペイ、アカデミ  
ア・シニカ、インスティテュート・オブ・  
ケミストリー、プロフェッサー・フェン  
ター・ルオ内
- (72)発明者 シバラマイヤ、カルチャー  
台湾、タイペイ、ナショナル・ユニバーシ  
ティ・オブ・タイワン、スクール・オブ・  
ファーマシー、プロフェッサー・オブ・メ  
ディシナル・ケミストリー、プロフェッサ  
ー・ジーワン・チェム内
- (72)発明者 パラセリ、ピーマ・ラオ  
ドイツ連邦共和国、デー ー 35018 マ  
ルブルク（ラーン）、ポスト・ラッハ  
620、スピーク・アンド・ライト、エス・  
アンド・ダブリュ（番地なし）
- (72)発明者 ガーラム、ランガ・マダーバン  
インド国、ハイドラバード、500 016、ア  
メールベット 7-1-27、ドクター・レ  
ディーズ・リサーチ・ファウンデーション  
内
- (72)発明者 ラジャゴパラン、ラマヌージャム  
インド国、ハイドラバード、500 016、ア  
メールベット 7-1-27、ドクター・レ  
ディーズ・リサーチ・ファウンデーション  
内
- (72)発明者 ラジャン、チャクラバーティ  
インド国、ハイドラバード、500 016、ア  
メールベット 7-1-27、ドクター・レ  
ディーズ・リサーチ・ファウンデーション  
内

F ターム(参考) 4C036 AA02 AA12 AA17 AA20  
4C056 AA02 AB01 AC03 AD05 AE03  
AF06 EA01 EB01 EC08  
4C063 CC76 DD54 EE01  
4C084 AA17 DC32 MA02 MA17 MA23  
MA35 MA37 MA43 MA52 MA55  
MA66 ZA022 ZA152 ZA452  
ZA662 ZA942 ZA972 ZB112  
ZB262  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC19 BC74  
BC89 FA03 GA02 GA10 MA01  
MA04 MA05 MA17 MA23 MA35  
MA37 MA43 MA52 MA55 NA14  
ZA15 ZA33 ZA36 ZA42 ZA45  
ZA66 ZA70 ZA81 ZA89 ZA97  
ZB11 ZB26 ZC33 ZC35  
4C206 AA01 AA02 AA03 CA17 FA53  
MA01 MA02 MA04 MA05 MA37  
MA43 MA55 MA57 MA63 MA72  
MA75 NA14 ZA15 ZA33 ZA36  
ZA42 ZA45 ZA81 ZA89 ZA97  
ZB26